Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Das generalisierte Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (SSP)

Übersicht über die tierexperimentellen Befunde und Zusammenstellung der klinisch diagnostizierten Äquivalentbilder beim septischen Abort

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ursula Poppele-Stood
aus Wuppertal

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0012

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Das generalisierte Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (SSP)

Übersicht über die tierexperimentellen Befunde und Zusammenstellung der klinisch diagnostizierten Äquivalentbilder beim septischen Abort

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ursula Poppele-Stood
aus Wuppertal

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

Berichterstatter: Professor Dr. med. V. Probst

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinem verstorbenen Vater

INHALT

Seite

Einführung 1

Teil I: Übersicht über die tierexperimentellen Befunde beim SSP.. 3

A) Auslösung des SSP 3
1. Auslösung beim nicht schwangeren Tier 3
2. Auslösung beim schwangeren Tier 5
3. Auslösung durch gerinnungsaktive Substanzen 7
4. Die einzelnen Auslösemechanismen und ihre Wirkung auf das Gerinnungssystem 8

B) Pathologisch-anatomische Befunde beim SSP 17
1. Befunde beim nicht schwangeren Tier 17
2. Befunde beim schwangeren Tier 19
3. Befunde nach Auslösung ohne Endotoxin 19
4. Elektronenmikroskopische Untersuchungen 21

C) Veränderungen im Gerinnungssystem bei SSP 22

D) Verhinderung des SSP 27

E) Verhalten der Blutlipide beim SSP 29

F) Verhalten der Leukozyten beim SSP 30

Zusammenfassung 33

Teil II: Zusammenstellung der in der Klinik diagnostizierten Äquivalente des SSP beim septischen Abort 34

Einführung 34

A) Einteilung der Fälle 35

B) Anamnese 36

C) Untersuchungsbefund bei der Aufnahme 37

Seite

D) Weiterer Krankheitsverlauf 47

E) Einzelheiten der Nierenstörungen 48

F) Gerinnungsbefunde 53

G) Therapie 61

H) Obduktionsbefunde 67

I) Erregernachweis 75

Zusammenfassung: Folgerungen für die Klinik 79

Literatur 81

EINFÜHRUNG

Seit den Untersuchungen von Bohle und Krecke (14), McKay et al. (66) vor etwa acht Jahren ist bekannt, daß Gerinnungsstörungen im Verlaufe eines fieberhaften Infektes, die bisher nur im Tierexperiment durch wiederholte Toxin-Injektionen auslösbar waren, auch beim Menschen vorkommen können. Dieses Krankheitsbild ist weiterhin gekennzeichnet durch einen irreversiblen Schock mit akutem Nierenversagen. Bei der Obduktion finden sich in den meisten Fällen Fibrinthromben in der Endstrombahn parenchymatöser Organe und, wenn diese Thromben lange genug bestanden haben, auch Nekrosen in der Umgebung der verlegten Gefäße.

Im Jahre 1924 fand Sanarelli (91), daß Kaninchen nach zweimaliger intravenöser Toxin-Injektion 24 Stunden später starben. Bei der Autopsie zeigten sich schwere Nierenschädigungen und haemorrhagische Diathesen. Dieses Krankheitsbild wurde später als "Generalisiertes SSP" bekannt.

1927 injizierte Shwartzman den Kaninchen Kulturinfiltrate gram-negativer Erreger, und zwar beim ersten Mal intracutan und nach 12 bis 72 Stunden intravenös. Er erhielt am Ort der Erstinjektion eine haemorrhagische Nekrose und bei der histologischen Untersuchung fanden sich Fibrinthromben in den Kapillaren des nekrotisierten Bezirkes. Dieses Bild ist heute unter dem Namen "Lokales SSP" bekannt (99).

Apitz führte im Jahre 1934 die Untersuchungen fort (4) und erkannte, daß sowohl dem lokalen als auch dem generalisierten SSP eine gemeinsame Ursache, nämlich intravasale Fibrinthromben zugrundeliegen, die in beiden Fällen zu Durchblutungsstörungen und Gewebsnekrosen führen. Nach seiner Auffassung zeigt das SSP eine charakterisitische Trias: Spontanexitus durch akutes Nierenversagen innerhalb von spätestens 48 Stunden, haemorrhagische Diathese und bilaterale Nierenrindennekrose.

Die ursächlichen Störungen bestehen nach heutiger Auffassung in einer Aktivierung des gesamten Gerinnungssystems, wobei es zu einem Verbrauch der Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten mit konsekutiver Hypokoagulopathie und haemorrhagischer Diathese kommt. Über eine Mitbeteiligung von Fibrinolyse und Vasomotorik bestehen keine Zweifel. Das SSP als ein sehr komplexes Krankheitsgeschehen bedient sich mindestens dieser, wenn nicht noch anderer,

bisher unerforschter Reaktionsformen des Organismus. Es ist daher verständlich, daß über den Auslösemechanismus, d.h. die Aktivierung des Gerinnungssystems weitgehend Unklarheit und Uneinigkeit bestehen.

Der erste Teil dieser Arbeit bringt einen Überblick über die bisherigen Tierexperimente zum generalisierten SSP, der zweite Teil eine Zusammenstellung der bisher publizierten Fälle von Äquivalentbildern des generalisierten SSP in der Humanmedizin, den Gerinnungsstörungen nach septischem Abort.

Teil I

ÜBERSICHT ÜBER DIE TIEREXPERIMENTELLEN BEFUNDE BEIM SSP

A) AUSLÖSUNG DES SSP

Das SSP wird durch wiederholte Endotoxininjektionen ausgelöst. Interessant ist, daß diese Endotoxine von verschiedenen Bakterien stammen können.

1. Auslösung des SSP beim nicht schwangeren Tier

Es bestehen große Unterschiede bezüglich der Auslösung beim schwangeren und nicht schwangeren Tier. Während beim schwangeren Tier in jedem Fall eine Endotoxininjektion genügt, müssen beim nicht schwangeren immer zwei Injektionen durchgeführt werden, es sei denn, daß eine Endotoxindosis durch andere Maßnahmen ersetzt wird.

a) Die klassische Auslösung geschieht durch zweimalige Endotoxininjektionen im Abstand von optimal 24 Stunden. An Tierarten kamen vorwiegend Kaninchen in Frage. Die Endotoxine waren Extrakte gram-negativer Bakterien, und zwar gereinigte Fraktionen von

Escherichia coli (2)
Salmonella typhosa (5)
Serratia marcescens = Bacillus prodigiosus (36)

Genauer untersucht wurden die Extrakte aus Escherichia coli und Serratia marcescens. Aus dem Bakterium coli lassen sich 2 Polysaccharide abspalten, die von Barry und Tsai (7) als OIII- und K58-Polysaccharide beschrieben wurden. Beide Verbindungen enthalten neben ihrem Kohlehydratanteil, der bei OIII 40% und bei K58 96% beträgt, außerdem Proteine, Lipide und Azetylgruppen. Wichtig erscheint, daß der Lipidanteil bei OIII 45%, bei K58 nur 1,5% beträgt.

Aus Serratia marcescens stellten Shear und Hartwell Shear's Polysaccharid her, einen Protein-Phosphor Lipid-Polysaccharid-Komplex, mit dem ein

großer Teil der Versuche zum SSP gemacht wurde. Die Aufspaltung des Komplexes führt zu Aktivitätsverlust, ebenfalls die Abspaltung des Polysaccharids, während man die Lipid-Komponente ohne Aktivitätsverlust abspalten kann.

Zur Auslösung beim Kaninchen wurden weiter benutzt:

1. Lipopolysaccharide aus Salmonella abortus equi (77a)
2. Endotoxine aus Salmonella cholera suis (56)
3. Meningokokken-Toxin (16)
4. Lebende A-Streptokokken zur 1. Injektion, Meningokokken-Toxin zur 2. Injektion (113)
5. Choleravibrionen zur 1. und Staphylokokken zur 2. Injektion (12)
6. Cortison oder Eisenoxyd-Saccharat zur 1. und Lysate von Beta-haemolysierenden A-Streptokokken zur 2. Injektion (108)
7. In besonderer Weise+) vorbereitete A-Streptokokken zur 1. und aktives Streptolysin-O-haltiges A-Streptokokken-Kulturfiltrat zur 2. Injektion (93)

Zu +): Die Streptokokken-Filtrate wurden bei einer Temperatur von - 70° C aufbewahrt. Demgegenüber konnten hitzegetötete Streptokokken-Filtrate das Krankheitsbild nicht auslösen.

Aus dieser Aufstellung ist ersichtlich, daß sowohl lebende Erreger als auch Kulturfiltrate oder Toxine das Krankheitsbild des SSP hervorrufen können.

b) Die Auslösung des SSP beim nicht schwangeren Tier mit nur einer Endotoxin-Injektion: Außerhalb der Schwangerschaft kann das SSP beim Kaninchen im Allgemeinen nur mit 2 Endotoxin-Injektionen ausgelöst werden. In bestimmten Fällen ist es jedoch möglich, die Reaktion mit nur einer Injektion hervorzurufen, wenn man die andere Injektion durch verschiedene Maßnahmen ersetzt:

b_1) Blockade des RES. Godd und Thomas (33) blockierten das RES durch intravenöse Injektionen von Thorotrast oder Trypan-Blau an Kaninchen. Gaben sie diesen Tieren anschließend eine einzige Dosis Meningokokken-Toxin, so fanden sie bei der Obduktion beiderseitige Nierenrinden-Nekrosen. In den Glomerulum-Kapillaren sah man bei den histologischen Untersuchungen homogenes, eosinophiles Material, das nach heutigem Wissen aus Fibrin bestand.

b_2) Auslösung durch kolloidales Eisen. Smith, Thomas und Good (103) gaben Kaninchen in kurzen Abständen kolloidales Eisen, danach Menigokokken-Toxin. Von 18 Tieren bekamen 70% Nierenrinden-Nekrosen, 30% hatten Fibrin-Ablagerungen in Koronarien und Herzklappen.

c) Die Auslösung beim nicht schwangeren Tier ohne Endotoxin. Einige Arbeitsgruppen lösten das SSP ohne Endotoxin aus, indem sie Liquoid-Roche oder in einem anderen Fall Fett applizierten.

c_1) Auslösung durch Liquoid-Roche. Rodriguez-Erdmann et al. (86) injizierten 35 Kaninchen einmal 15 mg Natriumpolyanetholsulfonat (-Liquoid-Roche) pro kg Körpergewicht intravenös. Es kam zur haemorrhagischen Diathese und zu den für das SSP typischen pathologisch-anatomischen Befunden. - Krecke (51) machte entsprechende Versuche. Auch er gab Kaninchen 15 mg Liquoid-Roche pro kg Körpergewicht intravenös. Der Spontanexitus trat in der Regel 2 - 5 Stunden post injectionem ein. Die pathologisch-anatomischen Befunde waren denen beim klassischen SSP weitgehend ähnlich, jedoch bestanden gewisse Unterschiede in der Verteilung der Thromben. Außerdem kam es in den Nebennieren nicht nur zur Thrombenbildung, sondern auch zu Nekrosen in den mittleren und inneren Schichten der Rinde und des Markes. Diese Nekrosen fehlen beim klassischen SSP.

c_2) Auslösung eines SSP-ähnlichen Bildes durch die experimentelle Fettembolie des Kaninchens. Sessner et al. (95) verursachten eine Fettembolie beim Kaninchen, indem sie nicht emulgiertes Fett in den Blutkreislauf einschwemmten. Sie beobachteten: Fettemboli besonders in Jungen, Nieren, Gehirn; Blutaustritte aus den Gefäßen in die Haut, Pleura, Parenchym von Lunge und Gehirn; thrombotische Prozesse im Gehirn und in den Nieren. Die Gerinnungsanalyse ergab: Nach vorübergehender Aktivitätssteigerung der Faktoren kam es anschließend zu einer Aktivitätsabnahme.

2. Die Auslösung des SSP beim schwangeren Tier

Das schwangere Tier zeigt gegenüber Endotoxin-Injektionen ein besonderes Verhalten: Es entwickelt das SSP schon nach einer einzigen Injektion, ohne daß die zweite durch bestimmte Versuchsanordnungen ersetzt werden muß.

a) Auslösung beim Kaninchen. McKay et al. (69) lösten das SSP bei schwangeren Kaninchen mit einer einzigen Injektion von bakteriellem Endotoxin aus. Sie erhielten Thromben in Nieren, Milz, Lunge, Leber und Nebennieren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle.
Niesert und Schneider (77a) hatten das gleiche Ergebnis mit einer einzigen Injektion von Lipopolysacchariden aus Salmonella abortus equi. Von 5 Tieren entwickelten 3 ein leichtes SSP, 2 blieben ohne Veränderungen.
Osborne und Smibert (57) injizierten an 3 Kaninchen (je im 1., 2. und

3. Schwangerschaftsdrittel) eine Einzeldosis von Vibrio fetus. Die 3 Tiere starben nach 24 Stunden durch Ausbildung eines SSP. Es kam hierbei nicht zu einer Bakteriaemie. Jedoch entstand eine intravasale Gerinnung mit Thrombosen der Kapillaren und kleinen Venolen, außerdem ein anaphylaktischer Schock.

b) Auslösung bei der Ratte. Besonders erwähnenswert erscheint, daß Ratten das SSP nur in der Schwangerschaft entwickeln, während es sich bei Kaninchen auch außerhalb der Schwangerschaft auslösen läßt.

Wong (118) machte diese Entdeckung, als er Versuche mit schwangeren und nicht schwangeren Ratten durchführte. Bei keiner der 66 nicht schwangeren Ratten traten nach 2 Endotoxin-Injektionen Nierenrinden-Nekrosen auf. Jedoch kam es bei 47% der schwangeren Ratten nach einer einzelnen Endotoxin-Injektion zu Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren, bei 26% zu bilateralen Nierenrinden-Nekrosen und bei 50% zum Exitus.

c) Auslösung beim schwangeren Tier ohne Endotoxin. Bei schwangeren Tieren läßt sich das SSP auch ohne Endotoxin auslösen, wenn man stattdessen Colchizin, Progesteron oder eine bestimmte Diät zuführt.
Galton (30) löste das SSP bei schwangeren Goldhamstern durch einmalige intraperitoneale Zufuhr von Colchizin aus. Interessant ist es, daß nicht schwangere Goldhamster selbst bei zweimaliger intraperitonealer Zufuhr von Colchizin kein SSP entwickeln, sie sind auch refraktär gegen zweimalige Endotoxin-Dosis. Die Tiere wurden nach Colchizin lethargisch, konvulsiv, es kam zum Abort, jedoch nicht zum Exitus. Die Obduktionsbefunde zeigten in 6 von 7 Fällen Fibrinthromben und Haemorrhagien. Immer fand sich eine frühe Mazeration des Feten.
Symeonidis (112) beschrieb eine Vergiftung schwangerer Ratten durch Progesteron. Stamler bestätigte dies, als er Ratten 1 mg Progesteron in Öl subcutan täglich während der letzten Zeit der Schwangerschaft gab. Zur Geburt kam es meist 4 Tage nach dem errechneten Termin. Ein großer Teil der Ratten starb kurz nach dem Tod der Frucht. Bei der Autopsie wurden Thromben in Lunge, Leber, Niere, Nebennieren gefunden.
McKay und Wong (70) lösten das SSP bei schwangeren Ratten durch Diät aus. Diese Diät enthielt im Anfang sehr wenig Vitamin E, im weiteren Verlauf 5% oxydiertes Kabliau-Leber-Öl. Sie wurde vom 5. - 21. Tag appliziert. Dieser Versuch gelang nur in der späten Schwangerschaft kurz vor dem Termin. Bei der pathologisch-histologischen Untersuchung fanden sich Fibrinthromben in den Nierenglomerula, in der Lunge, Leber, Milz und in den Nebennieren.

3. Auslösung des SSP durch gerinnungsaktive Substanzen

Einige Versuche zeigten, daß es Stoffe gibt, die über ihre unmittelbare Wirkung auf das Gerinnungssystem ein dem SSP ähnliches Bild hervorrufen können. Zu diesen Stoffen gehören einerseits das Thrombin, das die Umwandlung des Fibrinogens zu Fibrin verursacht und andererseits der Fibrinolysehemmer Epsilon-Amino-Capronsäure (=EACA). Allerdings wirken diese Stoffe nicht einzeln, sondern nur in ihrer Kombination miteinander oder mit ACTH. Auch ein Phospholipid mit Thrombozytenfaktor-3-Aktivität wurde gefunden, das ebenfalls ein dem SSP ähnliches Bild hervorrufen kann.

a) Auslösung mit Thrombin. Robbins und Collins (85) injizierten Thrombin intravenös und intraarteriell. Die intravenöse Injektion aktivierte zwar die Gerinnung, verursachte aber keine Ablagerung von Fibrinthromben. Diese traten jedoch nach intraarteriellen Thrombin-Injektionen auf. Außerdem kam es hierbei zu makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen, wie sie beim SSP beobachtet werden. - Entsprechende Versuche machten Lee mit sehr hohen Thrombininfusionen (250 bis 600 E pro Tier) die er Kaninchen über mehrere Stunden lang in die Vene einlaufen ließ. Selbst nach vorheriger RES-Blockade erhielt er nur in 4 Fällen beiderseitige Nierenrindennekrosen, in 6 Fällen mikroskopisch sichtbare Fibrinablagerungen in den Nierenglomerula und in 10 Fällen Fibrinthromben in Leber, Lunge und Milz (57). - Die gleichen Versuche mit schwangeren Ratten wurden von Margaretten et al. durchgeführt (60). Es stellte sich heraus, daß mindestens 108 bis 120 E intravenös während eines 90-Minuten-Intervalls injiziert werden müssen, damit Nierenrindennekrosen entstehen. Hierbei kam es auch zur gleichen Reduktion der Gerinnungsfaktoren, wie sie nach zweimaliger Endotoxininjektion beobachtet werden.

b) Auslösung mit Thrombin und ACTH oder EACA (=Epsilon-Amino-Capronsäure). Margaretten et al. (61) erhielten Nebennieren-Haemorrhagien und Nierenrindennekrosen, als sie Ratten Thrombin mit ACTH gaben. In einer anderen Versuchsreihe führten sie den Tieren Thrombin und EACA zu. Sie erhielten folgende Ergebnisse:
Thrombin und ACTH allein appliziert verursachten weder Nierenrindennekrosen noch Nebennieren-Haemorrhagien. Jedoch kam es nach der Kombination von Thrombin und ACTH bei allen 6 Versuchs-Ratten zu Nebennieren-Haemorrhagien, aber nur in 1 Fall zu Nierenrindennekrosen. Thrombin und EACA kombiniert verursachte in 5 von 14 Fällen Nebennieren-Haemorrhagien und in 9 Fällen Nierenrindennekrosen. Thrombin mit EACA und ACTH kombiniert

rief in allen Fällen Nebennieren-Haemorrhagien und in 7 von 10 Fällen Nierenrinden-Nekrosen hervor.
Auch Lee (57) erhielt in 5 von 7 Fällen bilatherale Nierenrinden-Nekrosen, als er Kaninchen EACA in Verbindung mit Thrombin gab. Jedoch kam es nach alleiniger Infusion von Thrombin nur in 1 von 9 Fällen zu bilateralen Nierenrinden-Nekrosen und nach alleiniger Infusion von EACA in allen 8 Fällen zu keinerlei Nierenrinden-Nekrosen.

c) Auslösung mit Endotoxin und EACA. Lee injizierte Kaninchen EACA, nachdem er ihnen 3 Stunden zuvor eine Einzelinjektion Endotoxin gegeben hatte. Die Tiere entwickelten so schwere Erscheinungen wie nach 2 Endotoxin-Injektionen (57).

d) Auslösung mit Phospholipiden nach RES-Blockade. Rodriguez-Ermann infundierte Kaninchen Phospholipide, die eine dem Thrombozytenfaktor 3 entsprechende Aktivität besaßen. Die gleichen Versuche machte er mit Sojabohnen-Phospholipiden =Inosithin. Die Tiere hatten vorher Thorotrast zur RES-Blockade erhalten. Es kam zu den makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen, wie sie beim SSP beobachtet werden, auch zu den schweren Störungen im Gerinnungssystem.

4. Die einzelnen Auslösemechanismen und ihre Wirkung auf das Gerinnungssystem

Die bisherigen Ausführungen zeigen, daß eine große Vielfalt der Auslösemechanismen für das SSP besteht. All diese Mechanismen führen aber letztlich zu einem einheitlichen Phänomen, dem Auftreten und Bestehenbleiben von Fibrinthromben in den terminalen Gefäßen parenchymatöser Organe, die zu Gewebsnekrosen einerseits und zu haemorrhagischer Diathese andererseits führen. Der diesen beiden Erscheinungen zugrunde liegende Vorgang ist in allen Fällen eine gesteigerte Gerinnungsaktivität, die auf ganz verschiedene Weise verursacht wird.
Thomas stellte als erster diese verstärkte Gerinnungsaktivität in den Mittelpunkt der Pathogenese (32). Lasch kommt das Verdienst zu, eine Verbindung zwischen den scheinbar widersprüchlichen Erscheinungen von Fibrinthromben und haemorrhagischer Diathese geschaffen zu haben. Er deutete die der Gerinnungsaktivierung und Thrombenbildung folgende Hypokoagulabilität als Verbrauchskoagulopathie, bei der die einzelnen Gerinnungsfaktoren in einem Prozeß vermehrter Umsetzung aufgebraucht würden (52).

a) Klassische Auslösung mit 2 Endotoxininjektionen.

Zur Frage, auf welche Weise die einzelnen Auslösemechanismen die Gerinnung aktivieren, ist zunächst zu sagen, daß in den meisten Fällen, so bei Endotoxin-Injektion, die Aktivierung in der Vorphase der Gerinnung, also zur Zeit der Thrombokinasebildung stattfindet (Frühaktivierung). Als Beweis dafür zeigte Rodriguez-Ermann (84) experimentell, daß Endotoxin nicht in der Lage ist, Prothrombin zu aktivieren, selbst nicht in Anwesenheit von Faktor V, Ca^{++} oder Thrombozytenfaktor 3. Nach seiner Meinung aktiviert Endotoxin den Hagemann-Faktor und setzt an den Thrombozyten den Thrombozytenfaktor 3 frei. Voraussetzung für die Freisetzung dieses Faktors ist die Zusammenballung der Plättchen mit Änderung ihrer Oberflächeneigenschaften, die sogenannte "visköse Metamorphose", für deren Auslösung und Fortschreiten durch Spuren von Thrombin und Gewebsthromboplastin eine chemische Brückenbildung zwischen aktiven Gruppen der Thrombozytenmembran mit Hilfe von ATP verantwortlich gemacht wird.

Einer etwas anderen Ansicht über den Angriffspunkt des Endotoxins sind Müller-Berghaus und Lasch (74). Sie nehmen eine gerinnungsaktive Substanz des Gefäßendothels an, die sogenannte "Vasculokinase", die als Folge der Endotoxineinwirkung aus der Gefäßwand austritt und die intravasale Gerinnung in ihrer Frühphase beschleunigt. Im weiteren Verlauf kommt es zur Verarmung dieser Substanz. Als Beweis dafür zeigten sie, daß Aortenpräparate in der Früh- und Spätphase des SSP eine gegenüber Normalaorten steilere Aktivierung von Faktor V zu Faktor VI bewirken. Dagegen verläuft in der Frühphase des SSP die Inaktivierung des Faktors V steiler als in der Normalaorta, während sie in der Spätphase viel langsamer als in der Normalaorta verläuft. Diese Experimente beweisen also, daß in der Gefäßwand selbst Stoffe sein müssen, die eine Aktivierung und Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren verursachen, und die durch Endotoxin zu beeinflussen sind.

Lasch et a. (52) glauben ebenfalls, daß Endotoxin bzw. ihre Lipopolysaccharid den Polysaccharidstoffwechsel in der Gefäßwand und in den Thrombozyten stört.

Auffällig ist der enge zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Schock und Gerinnungsstörung. Daher sind zusätzliche Einwirkungen der verlangsamten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, der Blutüberfüllung intestinaler Organe auf das Gerinnungssystem zu vermuten. Mit Sicherheit wird auch durch die Stase ein Einfluß im Sinne einer Gerinnungsaktivierung ausgeübt. Schon eine Stase in größeren Zirkulationsgebieten, wie sie etwa beim Kasabach-Merrit-Syndrom in gefäßreichen Riesenhaemangiomen lokalisiert ist, führt zu Verbrauch von Faktoren und Thrombozyten (55). Hier scheint

allein die langsamere Zirkulationsgeschwindigkeit größerer Mengen von Blut und deren späte Rückkehr zur Inaktivierung in die Zentren des RES für den gesteigerten Umsatz von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten verantwortlich zu sein. Ein Beweis für die Richtigkeit dieser Vermutung ist auch die Tatsache, daß diejenigen Organe, die durch den Schock stärker mit Blut überladen werden (Leber, Milz und Lunge) bei der Autopsie die meisten Fibrinthromben aufzuweisen haben, womit die charakteristische Lokalisation der Thromben beim SSP ihre Erklärung fäne.

Eine weitere Frage des SSP ist das Fortbestehen der Fibrinthromben nach der 2. Endotoxin-Injektion. McKay ist der Ansicht, daß durch die 1. Injektion das Gerinnungssystem aktiviert wird und das entstandene Fibrin durch das RES phagozytiert wird. Die 2. Injektion trifft also das RES im übersättigten Zustand, das von neuem gebildete Fibrin kann nicht mehr abgeräumt werden, es bleibt in den Kapillaren weiter bestehen und führt durch Verlegung der Gefäße zu Nekrosen der angrenzenden Gewebspartien. Die Tabelle auf Seite 11 zeigt die Vorgänge, die nach der Ansicht von McKay zum SSP führen.

b) Auslösung des SSP mit einer Endotoxin-Injektion

Die Richtigkeit der Theorie von McKay über das Fortbestehen der Thromben im Tierversuch nach der 2. Endotoxindosis wird durch die Tatsache bewiesen, daß ein SSP auch durch einmalige Endotoxin-Injektion nach vorheriger RES-Blockade ausgelöst werden kann. Die Phagozyten sind durch Beladung mit Thorotrast oder Trypanblau daran gehindert, die Fibrinpolymere abzuräumen. Diese bleiben in den Kapillaren liegen und führen zu Nekrosen des umgebenden Gewebes.

Auch die Auslösung des SSP durch kolloidales Material wie Eisen- oder Kohlepartikel vor der Injektion von Meningokokken-Toxin dürfte durch Blockade des RES durch diese Kolloide ermöglicht sein. Die Kaninchen erhielten bei diesen Versuchen 1 - 2 ccm pro kg Körpergewicht Eisen in Form von oxydiertem Eisen-Saccharat oder Kohle in Form von Tusche (India-ink), das Meningokokken-Toxin wurde 6 Stunden später injiziert. Beiderseitige Nierenrinden-Nekrosen entstanden schon in einer sehr hohen Verdünnung des Endotoxinkonzentrats.

c) Auslösung ohne Endotoxin

Durch gezielte Versuche wurden 2 Substanzen gefunden, die bei nicht schwangeren Kaninchen ein dem SSP weitgehend ähnliches Bild hervorrufen können: Natriumpolyanetholsulfonat = Liquoid Roche und Olivenöl. Liquoid wirkt unmittelbar auf das Gerinnungssystem ein, und das Olivenöl entfaltet seine Wirkung auf die

I)

Endotoxin (1. intravenöse Injektion)

↓

Plättchen-Agglutination

↓

Visköse Metamorphose

↓

Freisetzung des Plättchenfaktors

↓

Sofort entfernt durch das normale RES — Thromboplastin

↓

Thrombin

↓

Fibrin-Aggregate ← Fibrinogen → Fibrin-Thromben (Lunge, Leber, Milz)

Blockade des RES

II)

Endotoxin (2. intravenöse Injektion)

↓

Plättchen-Agglutination

↓

Visköse Metamorphose

↓

Freisetzung des Plättchenfaktors

↓

Langsam entfernt durch das blokkierte RES — Thromboplastin

↓

Thrombin (zirkuliert länger in höherer Konzentration)

↓

Fibrin-Aggregate ← Fibrinogen → Fibrin-Thromben (Lunge, Leber, Milz, Nieren-Glomerula)

Mechanismus des klassischen generalisierten SSP nach McKay (72).

Gerinnungsfaktoren mittelbar auf dem Umweg über das Gefäßsystem. In beiden Fällen ist kein Endotoxin erforderlich.(86, 72, 95).

c_1) Liquoid. Im Anschluß an eine einmalige Injektion von 15 mg pro kg Körpergewicht kommt es bei den Kaninchen zu einem raschen und steilen Abfall von verschiedenen Faktoren der Blutgerinnung: Faktor I, II, V, VII, IX und X. Außerdem sinkt die Thrombozytenzahl ab. Morphologisch finden sich intravasale Gerinnsel, die nach elektronenoptischen Untersuchungen aus Fibrin bestehen. Liquoid wirkt ähnlich wie Heparin als Antithrombin oder Antithrombokinase, es hemmt also die Gerinnungsfaktoren.

c_2) Olivenöl. Injizierte man den Kaninchen 0,6 ml pro kg Körpergewicht, so kam es bei den Tieren zu einer Fettembolie mit Gerinnungsstörungen und Schock. Die Entstehung der Hypokoagulabilität wird folgendermaßen erklärt: Die Fetttröpfchen bilden Mikroemboli und verursachen dadurch Stasen und Störungen der latenten Gerinnung. Die Gerinnungsfaktoren werden vermehrt umgesetzt, es wird Thrombin frei, das auf die Thrombozyten im Sinne einer viskösen Metamorphose einwirkt.
Die Autoren vermuten außerdem eine spezifische Hemmwirkung der Fettpartikel auf die Gerinnungsfaktoren, wie sie auch bei Hyperlipaemie beobachtet wird (95).

d) Auslösung beim schwangeren Tier

Schon Apitz (4, 5) gelang es, das SSP bei schwangeren Kaninchen mit einer einzigen Endotoxininjektion auszulösen. Andere Forscher führten dieses Experiment erfolgreich mit Ratten durch. Hierzu sei nochmals bemerkt, daß bei Ratten das SSP außerhalb der Schwangerschaft niemals auszulösen ist.

Die Schwangerschaft ist also der vorbereitenden Injektion im klassischen Auslöseschema gleichzusetzen. Über die Ursachen dieser veränderten Reaktion des Körpers in der Gravidität sind keine Tierversuche gemacht worden. In der Humanmedizin wird jedoch eine allgemeine Umstellung des Kreislauf- und Gerinnungssystems beobachtet. So läßt sich eine Vermehrung von verschiedenen Gerinnungsfaktoren nachweisen, u.a. von Faktor VII, VIII, IX, X und ein Anstieg der Thrombozytenzahl. Die verstärkte Gerinnungsfähigkeit des Blutes äußert sich auch im Thrombelastogramm (9, 29, 97). Außerdem wurde eine Verminderung der fibrinolytischen Aktivität beobachtet (9, 11, 31, 97). Inwieweit die in der Schwangerschaft beobachtete Vermehrung der Gerinnungsfaktoren eine Rolle für die Entstehung des SSP spielt, ist noch nicht geklärt.

Erwähnenswert ist noch, daß die Schwangerschaft keine Funktionsminderung des RES bewirkt (89). Die RES-Clearance ist in der Schwangerschaft sogar leicht erhöht (73). Es ist also ausgeschlossen, daß die nach Endotoxin-Injektion ent-

stehenden Fibrinthromben deshalb bestehen bleiben, weil das RES sie nicht abräumen kann.

Auch Steroidhormone können nicht Ursache für die veränderte Ausgangssituation des schwangeren Organismus gegenüber Endotoxin sein. Den Beweis dafür brachte Cooper (21), als er versuchte, Kaninchen mit Choriongonadotropin, Oestrogen und Progesteron für das SSP vorzubereiten. Es gelang Cooper nicht, das SSP auf diesem Wege auszulösen.

Die bereits erwähnte Hyperkoagulabilität des Blutes in der Gravidität ist jedoch nicht allein Ursache für die Entstehung eines SSP, es müssen vielmehr weitere Umstände hinzukommen, damit aus den vermehrt bereitgestellten Gerinnungsfaktoren die Fibrinthromben gebildet werden können. Diese zusätzlichen Schädigungen können sein:

1. Infektionen mit Endotoxin gram-negativer Erreger
2. experimentell verabreichte Diät aus oxydiertem Kabliau-Leberöl
3. Progesteronapplikation
4. Colchizinapplikation

In allen 4 Fällen kommt es zum intrauterinen Fruchttod, und zwar auf folgende Weise:

Zu 1.: Eine Infektion mit Endotoxin gram-negativer Erreger führt über eine allgemeine Sepsis zum Tode des Foeten und damit zur Zerstörung des Trophoblasten.

Zu 2.: Eine Diät, die 5% oxydiertes Kabliau-Leberöl enthält und nur sehr wenig Tocopherol, führt zum Tod der schwangeren Ratte. Bei der Autopsie fand man Fibrinthromben in der Endstrombahn parenchymatöser Organe, außerdem Degeneration des Trophoblasten, verklumpte Thrombozyten und Plazentitis. Man vermutet, daß Endotoxine von Darmbakterien eindrangen.

Zu 3.: Progesteron hemmt die Kontraktion des Uterus. Gab man es kurz vor dem Geburtstermin, so verzögerte es das Einsetzen der Geburt, es kam durch die Übertragung zum intrauterinen Fruchttod und zur Trophoblast-Degeneration.

Zu 4.: Colchizin verursacht ebenfalls das Absterben der Frucht und damit die Zerstörung des Trophoblasten.

Der geschädigte Trophoblast verursacht eine Gerinnungsaktivierung auf folgendem Wege: Das Endothel des Synzytio- und Zytotrophoblasten liegt den mütterlichen Bluträumen des Chorions direkt an. Bei seiner Degeneration kommt Thrombozyten zur Agglutination, erleiden die sogenannte visköse Metamorphose und entlassen einen gerinnungsfördernden Faktor in das mütterliche Blut. Nach der Ansicht von McKay ist die Zerstörung der Trophoblastzellen die eigentliche Ursache der Thrombenbildung, damit der auslösenden Injektion des klassischen Auslöseschemas gleichzusetzen (72). Den Mechanismus des durch Diät ausgelösten SSP zeigt die Tabelle auf Seite 14.

1) Schwangerschaft

(Vorbereitung für das SSP)

Anstieg der Gerinnungsfaktoren
- a) Fibrinogen
- b) Prothrombin
- c) Proconvertin
- d) Plättchen

II) Diät

Schädigung des Trophoblasten
(mütterliches "Endothel")
↓
Plättchen-Agglutination
(Plazenta)
↓
Visköse Metamorphose
↓
Freisetzung des Plättchen-Faktors
(Plättchen-Phosphatid ins Plasma)
↓
Thromboplastin

↓ größere Mengen

Thrombin
(zirkuliert länger in höherer Konzentration)

↓ größere Menge

Fibrin-Thromben ⟵ Fibrinogen ⟶ Fibrin-Aggregate

1. Lunge
2. Leber
3. Milz
4. Nieren-glomerula

größere Menge
↓
Thromben bestehen weiter
(verminderte Fibrinolyse)
↓
Nierenrinden-Nekrose

Mechanismus des durch Diät ausgelösten SSP nach McKay (72)

e) Auslösung des SSP durch Zufuhr gerinnungsaktiver Substanzen

e_1) Thrombin. Das körpereigene Ferment Thrombin bewirkt die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Nach Zufuhr dieses Ferments kommt es zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems auf der Basis bereits vorgebildeter Faktoren. Jedoch entstehen nur unter besonderen Versuchsbedingungen Nierenrinden-Nekrosen. Auch fehlen die für das SSP charakteristischen Erscheinungen wie Infektion und septischer Schock. Daher kann man nach der Ansicht Bohles trotz der in vereinzelten Fällen erzielten Nierenrinden-Nekrosen nicht von einem SSP sprechen.
Bei den Versuchen von Lee (57) sind große Mengen Thrombin (250 - 600 E) und vorherige RES-Blockade erforderlich, um bei 4 von 35 Kaninchen beiderseitige Nierenrinden-Nekrosen zu erzeugen. Auch mußte die Injektion von Thrombin direkt in die Niere erfolgen. Bei intravenöser Zufuhr entstanden keine Nekrosen. Lee vermutet, daß das RES des Kaninchens das entstandene Fibrin aus dem strömenden Blut entfernen kann.
Auch Robbins und Collins (85) erzielten nur Nierenrinden-Nekrosen bei Applikation des Thrombins direkt in die Nierenarterie.
Margaretten et al. (60) machten Versuche mit schwangeren und nicht schwangeren Ratten. Sie beobachteten, daß erst nach Thrombininfusionen in die Schwanzvene von 30 Minuten Dauer Fibrinthromben entstanden. Interessante Ergebnisse erzielte er, als er die Auflösung von Thromben bei schwangeren Ratten beobachtete: Als die Tiere eine Stunde nach der 30 Minuten dauernden Infusion getötet wurden, waren die Thromben bei den nichtschwangeren Tieren wieder verschwunden, während sie bei den schwangeren Tieren erhalten waren. Schwangere und nichtschwangere Tiere, die 24 Stunden nach einer 30 - 50 Minuten dauernden Infusion getötet wurden, zeigten keinerlei Thromben mehr. Dagegen traten massive glomeruläre Thromben mit Nekrosen bei nichtschwangeren Tieren auf, die EACA zusätzlich zu einer 2 Stunden dauernden Thrombininfusion erhalten hatten. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, daß im Tierversuch die in der Schwangerschaft verminderte Fibrinolyse Ursache für das Fortbestehen von Thromben sein könnte.

e_2) Thrombin und ACTH. Die Versuche von Margaretten et al. (61) zeigen, daß weder Thrombin noch ACTH allein unter normalen Versuchsbedingungen Nebennieren-Haemorrhagien oder Nierenrinden-Nekrosen auslösen können. Thrombin mit ACTH zusammen ergaben jedoch bei allen 6 schwangeren Ratten Nebennieren-Haemorrhagien und in einem Fall Nierenrinden-Nekrosen. Thrombin mit ACTH und EACA (=Epsilon-Amino-Capronsäure, ein Hemmkörper der Fibrinolyse) kombiniert lösten in allen 10 Versuchstieren Nebennieren-Haemorrhagien und in 7 Fällen Nierenrinden-Nekrosen aus. Es wäre denkbar, daß ACTH

eine Depression des RES bewirkt, so daß dieses nicht mehr in der Lage ist, die entstandenen Fibrinpolymere abzuräumen.
Bei der Zufuhr von ACTH entwickelte sich das Bild eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms, d.h. beiderseitiger Nebennierenrinden-Haemorrhagien. Dieses Krankheitsbild entsteht auf dem Boden intravasaler Gerinnung und kann daher als Äquivalent zum SSP betrachtet werden. Die Verwendung corticotroper Hormone bei der Auslösung des Phänomens erklärt den bevorzugten Befall der Nebennieren.

e_3) Versuche mit EACA. Epsilon-Amino-Capronsäure ist ein Inhibitor der Plasminogenaktivierung, verhindert aber auch in geringem Maße die Wirkung von Plasmin auf Fibrin (8). Die Entstehung von Nierenrinden-Nekrosen nach Verwendung von Thrombin und dem Fibrinolysehemmer EACA zeigt, daß die Fibrinolyse bei der Auflösung von Fibrinthromben beteiligt ist. Margaretten et al. erhielten nach Infusion von Thrombin an Ratten weder Nierenrinden-Nekrosen noch Nebennieren-Haemorrhagien. Erst nach zusätzlicher Applikation von EACA erzeugten sie in 5 von 14 Fällen Nebennieren-Haemorrhagien und in 9 von 14 Fällen Nierenrindennekrosen. Auch die Versuche von Lee mit dem Ergebnis schwerer Nierenrinden-Nekrosen nach EACA und einmaliger Endotoxin-Injektion zeigen, daß der Organismus normalerweise in der Lage ist, mit Hilfe seines fibrinolytischen Systems die nach Endotoxin entstandenen Thromben wieder aufzulösen. Dieses fibrinolytische System wird bei jeder abnormen Gerinnungssteigerung mitaktiviert und hält damit die physiologische Konsistenz der Blutflüssigkeit in normalen Grenzen.

e_4) Auslösung des SSP mit Phospholipiden. Bei der Infusion von Phospholipiden wird das Gerinnungssystem auf einer sehr frühen Stufe aktiviert. Die Substanzen werden aus frischen Schweinethrombozyten oder Sojabohnenextrakten gewonnen und besitzen Thrombozytenfaktor-3-Aktivität. Führt man sie den Tieren zu, so kann man ein Absinken der Plättchenzahl auf 18% innerhalb von 6 Stunden, eine Aktivitätsminderung von Prothrombin, Fibrinogen und Faktor V beobachten. Im Thrombelastogramm finden sich Zeichen der Hypokoagulabilität des Blutes. Makroskopische und mikroskopische Erscheinungen eines SSP waren ebenfalls zu sehen.

B) PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE BEFUNDE BEIM SSP

Die Obduktionsbefunde beim SSP umfassen neben Haemorrhagien vor allem intravasale Präzipitate in den Terminalgefäßen verschiedener Organe. Außerdem finden sich Nekrosen in der Umgebung der verlegten Gefäße. Diese Nekrosen sind umso stärker, je ausgedehnter die Thrombosierung war und je länger die Ischaemie dauerte, d.h. je länger die Tiere das SSP überlebten. Diese Beziehung ist sehr ausgeprägt in der Niere, sehr schwach jedoch im Herzen.

Auffällig ist, daß die Lokalisation der Präzipitate nach den verschiedenen Auslösemechanismen variiert.

1. Obduktionsbefunde beim nicht schwangeren Tier

a) Nach klassischem Auslösemechanismus

McKay und Shapiro (65) gaben 45 Kaninchen Filtrate aus Serratia marcescens (=Bacillus prodigiosus), und zwar 2 Dosen von je 0,2 mg in 2,0 ml physiologischer Salzlösung in einem Abstand von 24 Stunden. Sie beobachteten Fibrinthromben in Gefäßen der Lunge in 75%, der Leber in 46%, der Milz in 64%, der Niere in 53%.

Krecke (51) gab 44 Kaninchen Lipopolysaccharide von Escherichia coli 055, B4, 086, Shigella flexneri III, Salmonella abortus equi, und zwar als Erstinjektion 100 Gamma, als Zweitinjektion 200 Gamma dieser Substanzen. Er erhielt bei

13 Tieren = 29%
- a) erhebliche Ablagerungen in terminalen Gefäßen von Nieren, Nebennieren, Leber, Milz und Lunge
- b) eine haemorrhagische Diathese

17 Tiere = 39%
- a) mikroskopisch ein gleiches Bild in geringerem Ausmaß
- b) makroskopisch keine Blutungsbereitschaft

14 Tiere = 32%
- a) normale Nieren
- b) intravasale Gerinnsel in Leber, Milz und Lunge

Bevorzugter Ort der Fibrinablagerungen ist die Niere. Zu ausgeprägten Nekrosen kommt es dort jedoch nicht, wenn die Tiere vor Ablauf von 24 Stunden nach der auslösenden Injektion sterben, obwohl die Nierengefäße stark thrombosiert sind. Rechnet man diese vor Ablauf von 24 Stunden gestorbenen Tiere dazu, so kommt man auf eine Häufigkeit der Nierenrindenthrombosen von mehr als 50%.

Innerhalb der Nieren werden vorwiegend die glomerulären Kapillarschlingen befallen, wo das Fibrin in Bündeln gelagert wird. Die Nekrosen befinden sich hauptsächlich in den Tubuli contorti I. und II. Ordnung, selten im Mark. In der Leber sind die interlobulären Kapillaren und die Zentralvenen befallen, in der Milz teils die rote Pulpa, teils die Follikel. Herzmuskelnekrosen finden sich interessanterweise ohne Nachweis von intravasalen Gerinnseln, weshalb eine Verbindung zwischen beiden Erscheinungen in diesem Organ bezweifelt werden muß.

Brunson et al. (16) injizierten Kaninchen zweimal Meningokokken-Toxin. Sie erhielten folgende Ergebnisse: Veränderungen in der Milz in 61%, in der Leber in 63%, in den Nieren in 53%, im Herzen in 42% und in den Lungen in 28%. Auffällig erscheint hier der stärkere Befall der Leber und vor allem der Befall des Herzens.

Thomas und Good (113) führten ebenfalls Versuche mit Meningokokken-Toxin durch. Sie beobachteten, daß nach dem Tod innerhalb von 4 Stunden keine Organveränderungen bei den Kaninchen zu bemerken sind. Trat der Tod später ein, so fand man beiderseitige Nierenrindennekrosen, und zwar vorwiegend bei einer hohen Konzentration des Endotoxins. Je schwerer die Nierenrindennekrosen waren, desto schwerer waren auch die Veränderungen in den anderen Organen.

Thomas et al. (114) lösten das SSP bei Kaninchen aus, indem sie zur 1. Injektion lebende Streptokokken und zur 2. Injektion Meningokokken oder Serratia marcescens verwandten. Unter optimalen Bedingungen für die Streptokokken, d.h. bei einem Zeitintervall von 24 bis 48 Stunden und bei kleinen Toxinmengen erhielten sie Fibrinablagerungen und Nekrosen in den Coronarwänden bei 50% der Tiere. Sicher spielt in diesem Fall die Affinität der Streptokokken zum Herzmuskel eine Rolle.

b) Auslösung mit einmaliger Endotoxin-Dosis

Krecke (51) gab 24 Kaninchen Lipopolysaccharide von Escherichia coli in Dosierungen verschiedener Stärke. Nach den höchsten Endotoxinkonzentraten kam es 8 - 12 Stunden später zum Exitus. Intravasale Gerinnsel fanden sich besonders in der Niere (zweimal), in der Leber (dreimal), in der Lunge (einmal) und in der Milz (zweimal). Dabei beobachtete Krecke in Leber und Lunge Leukozytenansammlungen. Bei 25% der Tiere traten Herzmuskelnekrosen auf, teils mit lympho- und leukozytären Infiltraten, teils zu Verkalkungen neigend. Hier bestand jedoch keine Beziehung zur Endotoxindosis, da sie auch bei sehr niedrigen Toxinmengen auftraten.

2. Obduktionsbefunde beim schwangeren Tier

a) Kaninchen

McKay et al. (67) stellten Obduktionsbefunde von schwangeren und nicht schwangeren Kaninchen, die am SSP gestorben waren, gegenüber. Dabei fanden sie, daß beim schwangeren Tier die Thromben vermehrt auftraten. So hatten die schwangeren Kaninchen in 82% der Fälle Thromben in den Nierenglomerula, die nicht schwangeren nur in 53%. Außerdem waren die Thromben innerhalb der Organe an verschiedenen Stellen abgelagert. Bei den nicht schwangeren Tieren waren in der Milz bevorzugt die Sinusoide der roten Pulpa und in der Leber bevorzugt die Zentralvenen befallen, während beim schwangeren Tier in der Milz vorwiegend die Malpighi-Körperchen und in der Leber vorwiegend die peripheren Sinusoide befallen waren. Außerdem zeigte sich nur beim schwangeren Tier ein Befall der Nebennieren, und zwar in 41%.

b) Ratten

Schwangere Ratten erhielten von Wong (118) Einzelinjektionen von Escherichia-Coli-Toxin ansteigender Dosis. 50% der Tiere starben nach den höchsten Dosen im Schock. Die übrigen Tiere wurden nach 48 Stunden getötet. Die Obduktionsbefunde lauteten: Bei 25% der Tiere fanden sich beiderseitige Nierenrindennekrosen, bei 47% Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren, bei 26% Thromben in der Leber, bei 18% Thromben in den Nebennierensinusoiden, bei 23% Thromben in der Lunge. Auffällig ist bei diesen schwangeren Tieren die hohe Letalitätsziffer, weiterhin der Befall der Nebennieren, der bei nicht schwangeren Tieren nur ganz selten beobachtet wird.

McKay (72) machte ebenfalls Versuche mit schwangeren Ratte, denen er eine Diät aus 5% oxydiertem Kabliauleberöl und nur sehr geringem Gehalt an Tocopherol gab. Bei den Tieren, die spontan starben, fanden sich immerhin in 94,2% Fibrinthromben in den Lungengefäßen und in 88,5% Fibrinthromben in den Nierenglomerula. Auch hier waren die Nebennieren in 40% befallen.

3. Obduktionsbefunde nach Auslösung des SSP ohne Endotoxin

a) SSP durch einmalige Injektion von Liquoid

Im Gegensatz zum SSP nach klassischem Auslösemechanismus treten hier die Präzipitate besonders in der Leber, der Milz und den Lungen auf. Die Prä-

zipitate in den Nebennieren sind bei Liquoid- und SSP-Tieren quantitativ gleich stark, jedoch kam es bei Liquoid-Tieren, die länger überlebten, auch zu Nekrosen der mittleren und inneren Schichten des Marks und der Rinde. Im übrigen brachte die Auslösung durch Liquoid ein dem klassischen SSP weitgehend analoges Bild (21, 51).

b) Thrombotische Prozesse nach experimentell ausgelöster Fettembolie des Kaninchens

Bei diesen Versuchen wurde einer Reihe von Kaninchen nicht emulgiertes Fett in den Kreislauf eingeschwemmt. Es kam zur Fettembolie in Lungen, Nieren und Gehirn. Man beobachtete außerdem Blutaustritte aus den Gefäßen in die Haut und in das Parenchym von Lunge und Gehirn. Thrombotische Prozesse bestanden in Gehirn und Nieren. Die Thromben bestanden aus Fibrin, Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten. Sie befanden sich besonders in Kapillaren und Präkapillaren, wo auch die eben erwähnten Blutaustritte beobachtet wurden. Die Fettemboli waren in der Nähe der Thromben angeordnet (95).

Die verschiedenen Obduktionsbefunde zeigen, daß es erhebliche Unterschiede bezüglich Stärke und Lokalisation der Fibrinthromben gibt. Als Ursache dafür sind natürlich in erster Linie die verschiedenen Versuchs- und Untersuchungsmethoden anzusehen, in denen sich die vielen Autoren unterscheiden. Weiter gibt es Tiere, die gegenüber einzelnen Maßnahmen refraktär sind oder auf eine andere Weise reagieren als ihre Artgenossen. Außerdem sind immer präexistente Krankheiten der Tiere zu berücksichtigen, die das Ergebnis auf noch unbekannte Art beeinflussen. Daher können auch nur besonders starke Thrombosierungen bestimmter Organe als pathognomonisch für die entsprechende Versuchsanordnung betrachtet werden, wenn in anderen Organen ebenfalls eine erhebliche Thrombosierung vorliegt.

Hervorzuheben ist jedoch, daß bei einigen Versuchsanordnungen mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit bestimmte Organe bevorzugt thrombosiert werden: Streptokokken verursachen vor allem den Befall der Herzgefäße, Meningokokken den Befall von Milz, Herz und Leber, Fettpartikel den der Lungen und des Gehirns. Bei Zufuhr von Liquoid werden vornehmlich Leber, Milz und Lungen thrombosiert. Bei schwangeren Tieren ist die Gefäßverlegung aller Organe vermehrt, innerhalb der Organe kommt es zur unterschiedlichen Bevorzugung einzelner Strömungsabschnitte, auffällig ist auch die starke Beteiligung der Nebennieren schwangerer Tiere.

Die Ursache dieser Verlagerung der Fibrinthromben bei den einzelnen Auslösemechanismen wird einmal in der unterschiedlichen Affinität der Erreger zu den befallenen Organen zu suchen sein. Weiter dürften die während der Gravidität veränderten Kreislaufverhältnisse eine Rolle spielen.

4. Elektronenmikroskopische Untersuchungen

Die ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen zum SSP stammen von Pappas (81). Er löste das SSP mit Escherichia coli und Liquoid aus. Anschließend untersuchte er die Fibrinpräzipitate und die Endothelzellen, auf denen sich das Fibrin niederschlug. Wichtig erscheint, daß Pappas eine Schwellung der Endothelzellen mit Potozytose v o r Ablagerung der Fibrinmassen sah.

Im Gegensatz dazu stehen die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Krecke (51). Nach seinen Ergebnissen liegen die Fibrinmassen nur in den Lumina der Glomerulumkapillaren, nicht jedoch in den Endothelzellen. Das Fibrin läßt höchstens an einigen Stellen einen direkten Kontakt mit dem Endothelzytoplasma erkennen, wobei die Faserbündel an der endothelialen Zytoplasmamembran wie angeheftet erscheinen, ohne daß das betreffende Zytoplasma größere Schäden aufweist.

Von besonderer Bedeutung sind die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Still und Scott (110). Die beiden Autoren konnten die Phagozytose von Fibrin durch Zellen der Lebersinusoide beobachten.

Diese Untersuchungen lassen die Vermutung entstehen, daß Fibrin von den Endothelzellen der Lebersinusoide und wahrscheinlich auch von anderen Zellen des RES phagozytiert wird. Damit wäre die Hypothese McKay's erwiesen, daß der Organismus unter normalen Umständen auf diesem Wege die Endprodukte einer pathologisch gesteigerten intravasalen Gerinnung selbst abräumen kann.

C) DAS VERHALTEN DER GERINNUNGSFAKTOREN BEIM SSP

Im Verlaufe des SSP kommt es zu charakteristischen Störungen im Gerinnungssystem.

1. Gerinnungszeit

Sofort im Anschluß an beide Injektionen wird ein Abfall der globalen Gerinnungszeit gemessen, der nach 4 Stunden in einen Wiederanstieg übergeht und den Ausgangswert nach 24 Stunden erreicht (28, 72, 77a).

Diese starke Verkürzung der Gerinnungszeit findet nach von Franken (28) im Stadium der Hyperkoagulopathie statt und verläuft parallel mit einem Anstieg der Aktivität von Faktor VIII.

Im Anschluß an die Verkürzung der Gerinnungszeit, die nur von geringer Dauer ist, kommt es zu einer anhaltenden Verlängerung der Gerinnungszeit, die auch das vorherrschende Merkmal des weiteren Krankheitsverlaufes bildet (49, 51, 86).

2. Fibrinogen (Faktor I)

Im Anschluß an beide Endotoxin-Injektionen sinkt der Fibrinogen-Spiegel im Blut ab. McKay (72) beobachtete beim SSP nach klassischem Auslöseschema ein Absinken innerhalb von 4 Stunden nach der 2. Injektion auf 30 - 40% des Ausgangswertes. Sessner et al. (95) erhielten bei der experimentellen Fettembolie ein Absinken auf 24 - 50% des Ausgangswertes.

Nach 24 Stunden steigt der Spiegel jedoch bis zum doppelten oder auch dreifachen Ausgangswert an.

Die Ursachen für die Verminderung des Fibrinogens sind einerseits die intravasale Aktivierung der Gerinnung mit Bildung von Fibrinthromben, denn das Fibrinogen verschwindet dann aus dem Blut, wenn die Fibrin-Niederschläge in den betreffenden Organen ihre Maximum erreicht haben. Andererseits ist vermutlich die Ursache des Wiederanstiegs über den Ausgangswert hinaus, der in der Spätphase des Krankheitsgeschehens beobachtet wird, in einer gesteigerten Neubildung zu suchen (52, 72, 77a).

3. Prothrombin (Faktor II)

Zwei bis vier Stunden nach der 2. Injektion sinkt der Prothrombin-Spiegel auf niedrige Werte, von der sechsten Stunde ab kann jedoch ein langsamer Wiederanstieg beobachtet werden (49, 51, 53, 77a, 86, 95). McKay beobachtete im Einphasen-Test kein Absinken der Prothrombin-Zeit (72).

Krecke (51), Kleinmaier (49) und Rodriguez-Erdmann (86) sind übereinstimmend der Ansicht, daß ein Absinken des Prothrombins nur in Verbindung mit einem Abfall des Faktors Voraussetzung für das SSP sein könne, da eine Verminderung des Prothrombins allein kaum zur Verlängerung der Gerinnungszeit führe.

4. Akzelerator-Globulin (Faktor V)

Ein Absinken der Aktivität nach vorübergehender Steigerung wurde von verschiedenen Forschern beobachtet. Nur bei den Versuchen mit Liquoid konnte kein größerer Aktivitätsverlust festgestellt werden.

Nach der Ansicht Rodriguez-Erdmanns (53) ist Faktor V der charakteristische Indikator unter den Gerinnungsfaktoren. Das Maß seiner Aktivitätsminderung korreliert gut mit dem Ausmaß der morphologischen Veränderungen.

5. Prokonvertin (Faktor VII)

Ein Absinken des Prokonvertins wurde 2 - 4 Stunden nach der 2. Endotoxin-Injektion im venösen Blut durch Krecke (51) und Niesert (77a) festgestellt. Gleiche Ergebnisse erzielten Sessner (95), Lasch (53), Kleinmaier (49) und Rodriguez-Erdmann (49).

6. Antihaemophiles Globulin (Faktor VIII)

2 - 4 Stunden nach der 2. Endotoxin-Injektion kommt es zum Aktivitätsverlust des Faktors VIII (22, 28, 51, 53, 77a, 95). Eine Ausnahme machten die Versuche mit Liquoid. Ursache des Abfalls ist die Verminderung der Serumfaktoren der Blutgerinnung, diese Faktoren sind zur Bildung des Faktors VIII erforderlich. Die Folge seines Abfalls ist eine Störung in der Blutthrombokinasebildung, weil der Faktor VIII zur Bildung der Blutthrombokinase erforderlich ist.

Nach von Franken (28) und Sessner (95) nimmt im Anfang des Krankheitsverlaufs die Aktivität des Faktors vorübergehend zu, wodurch vermehrt Blutthrombokinase gebildet und Prothrombin in Thrombin umgewandelt wird.

7. Hagemann-Faktor (Faktor XII)

Die Aktivierung der Blutthrombokinase wird nach Egli (24a) durch Kontakt mit einer benetzbaren und damit dem unbenetzbaren Gefäßendothel gegenüber fremden Oberfläche ausgelöst. Dadurch kommt es - vermutlich durch entsprechende Ausrichtung der Tertiärstruktur des als Proenzym anzusehenden Hagemann-Faktors zur Umwandlung in das aktive Enzym. Dieser aktive Hagemann-Faktor kann laut Rodriguez-Erdmann (84) - wie auch der Thrombozytenfaktor 3 - durch Endotoxin oder Fettsäuren befreit werden und ist daher vielleicht als Kontaktaktivator für die 1. Phase der Gerinnung bedeutsam. Untersuchungen von Aznar (180) zeigten, daß der Faktor in der Lage ist, Plasminogen und Proaktivator zu aktivieren.

Durch diese doppelte Funktion des Hagemann-Faktors bei der Bildung und Zerstörung der Gerinnsel könnte vielleicht auch die doppelte Aktivierung von Gerinnungsfähigkeit und Fibrinolyse des Blutes beim SSP erklärt werden.

8. Die Serumfaktoren der Blutthrombokinasebildung (Faktor IX und X)

Einen deutlichen Aktivitätsverlust beobachteten Niesert (77a), Sessner (95) Kleinmaier (49), Rodriguez-Erdmann (84) und Krecke (51).

9. Die Hemmkörper der Blutgerinnung

Lasch et al. (53) stellten einen Aktivitätsverlust des Antithrombins III fest, jedoch einen Aktivitätszuwachs der Antiblutthrombokinase nach der Auslösung des SSP. Krecke (51) beobachtete einen nicht heparinähnlichen Hemmkörper der Blutthrombokinase.

Ursache für den Aktivitätsverlust der Gerinnungsfaktoren ist nach der Ansicht von Lasch (23) ein vermehrter Verbrauch der Faktoren bei der gesteigerten Gerinnungsbereitschaft des Blutes. Lasch prägte hierfür den Ausdruck "Verbrauchskoagulopathie". Auch eine verstärkte Fibrinolyse ist

nach seiner Meinung für das Verschwinden der Gerinnungsfaktoren verantwortlich zu machen, denn die Zufuhr des Fibrinolysehemmers EACA konnte den Aktivitätsverlust der Faktoren abschwächen.

10. Thrombozyten

Beim SSP sind weitgehende Veränderungen bezüglich der Quantität und Qualität der Thrombozyten zu verzeichnen. McKay's Untersuchungen (89) zeigten einen Abfall der Plättchenzahl nach der 1. Injektion von 301000 auf 157000, nach der 2. Injektion einen Abfall von 144000 auf 73000, gemessen jeweils in den ersten 4 Stunden. Es handelte sich hierbei um ein SSP nach klassischem Auslöseschema.

Auch Rodriguez-Erdmann (86) bemerkte bei seinen Versuchen mit Liquoid einen sofortigen steilen Thrombozytenabfall. Gleiche Ergebnisse erzielte Sessner (95) im Laufe der experimentellen Fettembolie. Krecke (51) beobachtete bei seinen Versuchen mit Salmonella abortus equi und Escherichia coli, daß das Ausmaß der Thrombopenie nach der 2. Injektion den anderen morphologischen Veränderungen parallel geht.

Auch die Thrombozytenfaktoren 1 und 3 zeigen eine Verminderung ihrer Aktivität (51, 55, 72). Bei dem Thrombozytenfaktor 1 handelt es sich um einen an die Plättchen adsorbierten Faktor, der wahrscheinlich gleichbedeutend mit dem Faktor V ist. Er beschleunigt die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Seine akute Aktivitätsminderung könnte durch gesteigerten Verbrauch oder durch direkte Toxinwirkung auf den Plasmamantel der Thrombozyten verursacht werden. Der Thrombozytenfaktor 3, ein endogener Faktor, wirkt bei der Bildung der Blutthrombokinase mit. Nach der Ansicht McKay's ist er vermutlich ein Plättchen-Phosphatid, dessen Freisetzung in das umgebende Medium vielleicht durch Endotoxin veranlaßt wird.

Die Ursache der Thrombopenie und -pathie beim SSP wurde vor allem von McKay und Krecke untersucht. Nach den Versuchen von McKay verursachen Endotoxine in vitro Plättchen-Agglutination. Seiner Meinung nach ist auch in vivo eine Plättchen-Agglutination und deren Niederschlag in den kleinen Gefäßen parenchymatöser Organe die Ursache der Thrombopenie. Laut Krecke (51) finden sich aber nur gelegentlich Thrombozytenthromben in diesen Gefäßen, so daß hierdurch ein Absinken ihrer Funktion schwer erklärlich ist. Jedoch vermutet Krecke, daß sich die Lipopolysaccharide der Bakterien mit den Thrombozyten verbinden und so zum Verlust ihrer haemostatischen Eigenschaften führen. Die Wirkung der Lipopolysaccharide soll sich auf die plasmatischen

Gerinnungsfaktoren erstrecken, die an der Oberfläche der Plättchen adsorbiert sind. Gestützt wird diese Hypothese dadurch, daß Heparin den Plättchensturz nicht verhindert. Das Lipopolysaccharid muß deshalb auf die initiale Phase der Gerinnung einwirken.

Weitere Veränderungen an Thrombozyten beobachteten Weber et al. (116). Die Autoren untersuchten den Gehalt der Plättchen an ATP und stellten fest, daß während der viskösen Metamorphose beim SSP das ATP mit anderen Nucleotiden aus den Plättchen austritt. Auf diesem Wege wurde die Retraktionsfähigkeit des Blutgerinnsels vermindert. Auch Lipide werden in diesem Augenblick von den Plättchen freigesetzt und gehen im Rahmen der Thrombokinasefunktion in den intravasalen Gerinnungsprozeß ein. Vermutlich hat Weber hierbei an den Thrombozytenfaktor 3 gedacht, der nach McKay ein Phospholipid ist und zur Bildung der Blutthrombokinase benötigt wird.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß den Thrombozyten und ihren Faktoren eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des SSP zukommt. Das Gerinnungssystem wird in diesem frühen Stadium aktiviert, und zwar auf der Stufe der plasmatischen Gerinnungsfaktoren.

Fibrinolyse und SSP

Über die Rolle der Fibrinolyse beim SSP herrschte lange Unklarheit. Lee (57) konnte bei in-vitro-Versuchen keine Aktivitätszunahme der Fibrinolyse feststellen. Andererseits traten nach Gabe eines Fibrinolyseblockers EACA vermehrt Nierenrinden-Nekrosen auf. Daraus schloß er, daß EACA die Phagozytosefähigkeit des RES reduziere. McKay et al. (65) fanden keine Steigerung der Fibrinolyse während des Ablaufes des SSP. Allerdings kam er später zu der Ansicht, daß die Fibrinolyse - mindestens beim SSP des schwangeren Tieres - eine Rolle spielt, da er im Versagen der Fibrinolyse während der Schwangerschaft eine weitere Möglichkeit für das Thrombuswachstum sieht (50). Ein entsprechendes Versuchsergebnis erhielt Margaretten (60), als er schwangeren und nicht schwangeren Ratten Thrombin kombiniert mit EACA gab.

D) VERHINDERUNG DES SSP

Bei der Durchtestung vieler Substanzen wurden einige Stoffe gefunden, die in der Lage sind, die Veränderungen im Gerinnungssystem beim SSP zu verhindern.

1. Verhinderung durch Trypsin-Blocker

Chryssanthou und Antopol (18) gelang es, das SSP mit Trypsin-Blockern zu verhindern. Diese Substanz wird aus Sojabohnenextrakt gewonnen, sie soll proteolytische Reaktionen verschiedener Art hemmen, u.a. die durch Endotoxin bedingte proteolytische Freisetzung von Serotonin, Histamin und Fibrinolysin. Die Autoren gaben die Trypsin-Blocker intravenös zur Zeit der 2. Endotoxin-Injektion. Andererseits gelang es ihnen, das SSP durch Trypsin auszulösen.

2. Verhinderung durch Fibrinolyse-Aktivatoren

In scheinbarem Gegensatz zu den Versuchsergebnissen von Chryssanthou und Antopol stehen die Ergebnisse von Condie et al. (19). Letztere lösten Fibringerinnsel mit Streptokinase- und Streptodornasemischungen auf und verhinderten das SSP mit diesen Substanzen. Der Erfolg trat auch dann noch ein, wenn sich die Thromben schon gebildet hatten, wenn also diese Substanz noch bis zu 4 Stunden nach der 2. Injektion gegeben wurde. Streoptokinase bewirkt eine Aktivierung des fibrinolytischen Fermentspiegels im Blut, hat jedoch keine Wirkung auf die fieberhaften Reaktionen des Organismus beim SSP.

Auch Kliman und McKay (50) führten die Streptokinase als dritte Möglichkeit zur Therapie des SSP neben Heparin und Cumarin auf. Sie beobachteten sogar eine Reduktion der Thromben, wenn sie Streptokinase 1 - 4 Stunden nach der 1. Injektion gaben. Jedoch ließen sich keine Thromben auflösen, die länger als 24 Stunden bestanden hatten.

3. Verhinderung des SSP durch Heparin

Thomas und Good (34) erkannten schon im Jahre 1952, daß Heparin das SSP bei Kaninchen verhindert. Die Dosierung des Heparins muß so hoch sein, daß sie das Blut ungerinnbar macht, außerdem muß der Zeitpunkt der Anwendung

mit dem Zeitpunkt der Thrombenbildung übereinstimmen. Die Thromben bilden sich in Tierexperimenten in den ersten 4 Stunden nach der 2. Endotoxin-Injektion. Die Hemmwirkung war also vollständig, wenn die 1. Heparin-Dosis zur Zeit der 2. Endotoxin-Injektion gegeben wurde und die beiden folgenden Heparin-Dosen je 2 und 4 Stunden danach. Es ist also eine gleichmäßige Heparin-Zufuhr in den ersten 4 Stunden nach der 2. Endotoxin-Injektion erforderlich. Erfolglos erwies sich die Applikation von Heparin vor der 2. Endotoxin-Injektion, die Applikation nur zur Zeit der 2. Endotoxin-Injektion oder nur 2 - 4 Stunden nach der 2. Endotoxin-Injektion.

Die Wirkung des Heparins erstreckt sich nicht auf das Toxin. Dafür spricht einmal sein Versagen bei einer einmaligen hohen Toxininjektion, da die Tiere in diesem Fall trotz der Heparin-Zufuhr starben. Die Todesursache der Tiere war in den pyrogenen Wirkungen der Toxine zu suchen und nicht in den Folgen der Nierenschädigungen durch Fibrinembolisation der Glomerula. Da andererseits die Wirkung des Heparins als Antithrombin bekannt ist und genau diejenige Dosis das SSP verhindert, die das Blut während der Zeit der Thrombenbildung ungerinnbar macht, vermuteten Good und Thomas (34), daß die Wirkung des Heparins auf seiner gerinnungshemmenden Funktion beruht.

4. Verhinderung des SSP durch Cumarin

Die Entstehung von Fibrinthromben kann auch durch Cumarin verhindert werden. Shapiro und McKay (98) unterdrückten das SSP mit Sodium-Warfarin = 4-OH-Cumarin, das sie bei Kaninchen mit intravenösen Injektionen von Shear's Polysaccharid ausgelöst hatten. Keines der Tiere zeigte Nierenrinden-Nekrosen oder bei der histologischen Untersuchung Thromben in Niere, Milz, Leber oder Lunge. Nach Cumarin kommt es zum Absinken von Prothrombin und anderen Gerinnungsfaktoren wie Faktor VII, IX und X im strömenden Blut. Cumarin verhindert also als Antikoagulans die Bildung von Fibrinthromben im Augenblick ihres Entstehens und ist damit in der Wirkungsweise dem Heparin gleichzusetzen.

5. Verhinderung des SSP mit essentiellen Phospholipiden (EPL)

Lasch konnte zeigen, daß beim SSP Verschiebungen im Fettstoffwechsel stattfinden (54). Die Cholesterinmenge im Blut erhöht sich stärker als die Menge der Phospholipide, wodurch der Cholesterin/Phospholipid-Quotient um das 5 - 6fache ansteigt. Durch Zufuhr von EPL wurde die Erhöhung dieses Quotienten

verhindert und die erkrankten Tiere konnten das SSP überleben.

Es wird vermutet, daß bestimmte Fette beim SSP durch das RES abgeräumt werden und mit den entstandenen Fibrinthromben um die Phagozytose durch das RES konkurrieren.

Diese Versuche sind bisher nur an Tieren gemacht worden. Ob ähnliche Veränderungen bei Aequivalenten des SSP beim Menschen auftreten, ist noch nicht bekannt.

E) VERHALTEN DER BLUTLIPIDE BEIM SSP

Beim SSP kommt es zu gesetzmäßigen Störungen im Fettstoffwechsel. Huth, Müller-Berghaus et al. (41) beobachteten:

1. Einen starken Anstieg der Serumgesamtfette,
2. einen weniger starken Anstieg der Beta-Lipoproteide
3. einen schwachen Anstieg des Cholesterins und
4. einen ganz geringen Anstieg der Phospholipide.

In der Lipoid-Elektrophorese zeigte sich ebenfalls ein Anstieg der Beta-Lipoproteide, die auch nach der 2. Endotoxin-Injektion anhielt. Gleichzeitig kam es zum Absinken der Alpha-Lipoproteide, wodurch der Beta-Alpha-Lipoproteidquotient vergrößert wurde, und zwar auf das mehr als Zwanzigfache 6 - 8 Stunden nach der 2. Injektion. Die Bewegungen im Fettstoffwechsel sind im Gegensatz zu denen im Gerinnungssystem nicht rückläufig. Sie korrelieren der Schwere des SSP entsprechend, da Tiere, die das SSP überlebten, nur geringe Veränderungen im Fettstoffwechsel aufwiesen.

Da das Cholesterin sich stärker vermehrte als die Phospholipide, wuchs der Cholesterin/Phospholipoidquotient auf das Fünf- bis Sechsfache. Diese Steigerung ließ sich dadurch verhindern, daß man den Tieren essentielle Phospholipoide applizierte. Auffällig war, daß die erkrankten Tiere nach Zufuhr dieser Substanz auch das SSP überlebten. Der Schutzeffekt dieser Substanz zeigte sich am Gerinnungssystem: Im Thrombelastogramm zeigten sich nur geringe Zeichen einer verstärkten Gerinnbarkeit des Blutes. Außerdem verhielten sich Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren nach der 2. Injektion wie nach der 1., also ohne Akzentuierung.

Zur Frage, ob die Veränderungen der Blutlipide Begleitsymptome des SSP sind, oder ob sie einen festen Platz in der Pathogenese haben, ist zu entgegnen, daß man den Angriffspunkt der Blutlipide zwar noch nicht weiß, ihre Bedeutung in der Pathogenese aber nicht bezweifelt.

Sicher ist, daß eine Vermehrung der Beta-Lipoproteide die Gerinnungs-

bereitschaft des Blutes steigert. Dies geschieht entweder unmittelbar über die Aktivierung im Hagemann-Faktor-System oder mittelbar durch das fettabhängige "sludging" der Erythrozyten. Beide Mechanismen können durch essentielle Phospholipide abgeschwächt oder unterbunden werden.

Weiter bewirkt eine Vermehrung der Cholesterinreichen Beta-Lipoproteide eine starke Hemmung der Fibrinolyse (33a). Gerade für das SSP ist aber eine unzureichende Fibrinolyse typisch.

Auch auf das RES üben die Blutlipide einen Einfluß aus. Stuart (110a) ist der Auffassung, daß die Clearance-Leistung des RES durch Fette mit hohem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren gesteigert werden kann. Dagegen meint der überwiegende Teil der anderen Autoren (88a, 33a), daß Fettdiät und Fettinfusionen die Phagozytosefähigkeit des RES hemmen können.

Das Ergebnis der Untersuchungen besteht also nach Huth (41) darin, daß Fette den Gerinnungsprozeß als Additionseffekt akzentuieren, indem sie mit Gerinnungsprodukten um das RES konkurrieren. Unklar bleibt jedoch, wodurch es beim SSP zum Anstieg der Serumfette kommt.

F) VERHALTEN DER LEUKOZYTEN BEIM SSP

Im Verlauf des SSP sind besondere Verhaltensweisen der Leukozyten zu beobachten, die nicht nur als eine Reaktion des Organismus auf den fieberhaften Infekt erklärt werden können und über den Rahmen der in diesen Fällen üblichen Reaktion weit hinaus gehen.

1. Verhalten der Leukozyten nach einmaliger Endotoxin-Injektion

Einmalige Endotoxin-Injektion ruft beim Kaninchen gewöhnlich eine starke Leukopenie hervor. Diese ist am ausgeprägtesten innerhalb von 1 - 2 Stunden nach der Injektion, nach 6 - 7 Stunden jedoch steigen die Leukozytenzahlen wieder an und es kommt zur Leukozytose (3).

Neben dieser Leukopenie wird auch eine vermehrte Fluktuation der Leukozyten beobachtet. Sogar geringe Dosen von Endotoxin verursachen eine Mobilisierung der Granulozyten aus dem Knochenmark und ihre Anreicherung in Milz und Lunge, weniger in der Leber. In diesen Organen wird im allgemeinen das Endotoxin phagozytiert. Am stärksten werden die Granulozyten 4 und 24 Stunden nach der Endotoxin-Injektion stimuliert (37). Einmalige Endotoxin-Injek-

tion verursacht also eine Leukopenie im strömenden Blut, außerdem eine vermehrte Auswanderung der Granulozyten aus dem Knochenmark, ihre Anreicherung in den Zellen des RES und Anstieg ihrer Phagozytoseaktivität.

2. Verhalten der Leukozyten nach zweimaliger Endotoxin-Injektion

Zweimalige intravenöse Injektionen von Endotoxin, wie sie beispielsweise zur Auslösung eines SSP verwandt werden, führen ebenfalls zu einer Leukopenie.

McKay und Shapiro (65) stellten ein Absinken der Leukozytenzahlen nach jeder Injektion fest. Innerhalb von 24 Stunden kam es jedoch wieder zu einer Leukozytose.

3. Funktion der Leukozyten beim SSP

Thomas et al. (113) stellten fest, daß eine durch Stickstoff-Lost verursachte Leukopenie das SSP verhinderte, wenn die auslösende Injektion in die leukopenische Phase fiel. Stickstoff-Lost bewirkte einen scharfen Leukozytenabfall nach 30 - 60 Minuten für 3 - 4 Stunden, dann kehrten die Leukozytenzahlen auf einen etwas erhöhten Ausgangswert zurück. Das Stickstoff-Lost hat seinen Angriffspunkt im Knochenmark.

Schlang (92) beobachtete, daß parenteral verabreichtes Cystein gegen eine durch Stickstoff-Lost verursachte Leukopenie schützt. Er konnte auf diese Weise ein SSP auslösen, nachdem er die Tiere mit Stickstoff-Lost und Cystein vorbehandelt hatte.

Diese Versuche zeigen, daß die Leukozyten eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des SSP spielen, da ihr Fehlen das Auftreten des Phänomens verhindert. Über die Funktion der Leukozyten beim SSP bestehen bisher nur Mutmaßungen.

4. Verhalten der Leukozyten gegenüber gram-negativen und gram-positiven Erregern

Über das Verhalten der Leukozyten gegenüber Erregern und ihren Toxinen liegen u.a. experimentelle Untersuchungen von Niesert (77a) vor. Nach seinen Beobachtungen werden die Endotoxine von den zirkulierenden Leukozyten innerhalb von 15 bis 30 Minuten aufgenommen. Die Leukozyten von Tieren, die mit Endotoxin vorbehandelt waren, werden 4 - 5mal schneller zerstört als normale Leukozyten. Sie verklumpen und haften aneinander, wandern nicht auf Schnitten oder Gewebskulturen und entlassen Lysosome in das umgebende Medium. Es ist auch möglich, daß sie ein gerinnungsförderndes Agens freigeben (10).

Über Versuche mit lebenden Bakterien berichten Derby und Rogers (22). Sie injizierten Kaninchen lebende Staphylokokken zbw. Eschericia coli und beobachteten ihre Entfernung aus dem strömenden Blut. Dabei lösten sie abwechselnd eine Leukopenie oder eine RES-Blockade aus, um zu sehen, ob die Bakterien von den zirkulierenden Leukozyten oder vom RES phagozytiert würden. Aus ihren Ergebnissen ist zu entnehmen, daß RES und zirkulierenden Leukozyten bei der Phagozytose zusammenarbeiten, aber je nach Erregerart eine unterschiedliche Aktivität entwickeln. Staphylokokken (gram-positive Erreger) werden vorwiegend durch das RES abgeräumt, Escherichia coli jedoch vom RES und den zirkulierenden Leukozyten gemeinsam phagozytiert. RES und zirkulierende Leukozyten ergänzen sich offenbar, denn trotz Unterdrückung eines Systems werden die Coli-Bakterien vom anderen System abgeräumt. Nur eine gleichzeitige Blockade beider Phagozytosesysteme verhindert die Clearance der Coli-Bakterien.

Diese Untersuchungen sind deshalb von Bedeutung, weil das SSP meist durch Coli-Bakterien ausgelöst wird, die normalerweise - wie aus den Untersuchungen von Derby und Rogers hervorgeht, durch das RES und die zirkulierenden Leukozyten gemeinsam aus dem Blut entfernt werden. Da das RES aber beim SSP im weiteren Krankheitsverlauf durch Phagozytose der Fibrinpolymere blockiert wird, sind die zirkulierenden Leukozyten allein für die Entfernung der Bakterien zuständig. In diesem Fall sind jedoch die Leukozyten ihrer Aufgabe - im Gegensatz zu den Erfahrungen Derbys und Rogers' - nicht gewachsen.

5. Verhalten des RES in der Schwangerschaft

Das Verhalten des RES in der Schwangerschaft untersuchten Nicol und Vernon-Roberts (77) an Ratten und Mäusen. Sie stellten fest, daß ein Anstieg der Aktivität des RES innerhalb der Schwangerschaft zweimal zu beobachten ist,

und zwar einmal zur Zeit der Implantation - wahrscheinlich als Schutz gegen den eindringenden Trophoblasten - und ein zweites Mal am Ende der Schwangerschaft - wahrscheinlich als Schutz gegen eine Infektion des Uterus nach der Geburt und im frühen Wochenbett. Die Autoren berichten von einem entsprechenden Aktivitätsanstieg des RES im menschlichen Organismus.

Zusammenfassung

Der erste Teil dieser Arbeit befaßt sich mit Tierexperimenten, bei denen ein SSP ausgelöst wurde. Aus ihnen ist zu ersehen, daß im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens die Endotoxin-Wirkung der Erreger auf das Kreislauf- und Gerinnungssystem steht. Die Lipopolysaccharide der Endotoxine führen einerseits zum Schock, andererseits verursachen sie eine Gerinnungsaktivierung.

Im nicht schwangeren Organismus müssen im klassischen Fall zwei Endotoxin-Injektionen erfolgen. Da die Endotoxine von verschiedenen Erregern stammen können, handelt es sich sicher nicht um ein allergisches Geschehen, wohl aber um eine durch die erste Injektion veränderte Reaktionslage des Organismus.

Beim schwangeren Tier genügt eine einzige Endotoxin-Injektion, da der Organismus durch die Gravidität in den Zustand veränderter Reaktionsformen gelangt ist.

Über Einzelheiten der veränderten Ausgangslage in der Gravidität bestehen bisher nur Hypothesen. Vermutet werden eine vermehrte Gerinnungsbereitschaft des Blutes, eine abgeschwächte Fibrinolyse und eine veränderte Blutverteilung innerhalb der Organe. Diese Veränderungen im graviden Organismus sind in ihrer Gesamtheit einer auslösenden Toxin-Injektion beim SSP gleichzusetzen.

Hervorzuheben ist, daß nur bei einer sehr begrenzten Anzahl von Tierspezies ein SSP auszulösen ist, bei anderen Tierspezies sogar nur innerhalb der Gravidität. Auch beim Menschen wurde ein dem SSP weitgehend analoges Bild bisher nur in der Schwangerschaft beobachtet, und zwar in den Fällen, in denen eine massive Keiminvasion als auslösendes Agens hinzukommt, wie beim septischen Abort oder bei der Chorioamnionitis. Über das SSP in der Humanmedizin wird im zweiten Teil der Arbeit berichtet.

Teil II

ZUSAMMENSTELLUNG DER IN DER KLINIK DIAGNOSTIZIERTEN ÄQUIVALENTE DES SSP BEIM SEPTISCHEN ABORT

Einführung

Auf Grund der pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Bohle und Krecke (14), McKay et al. (66) vor acht Jahren wurde die Klinik auf das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen aufmerksam gemacht. In der Geburtshilfe gibt es unter der Gruppe der septischen Aborte einzelne Krankheitsbilder, deren pathologisch-anatomische Substrate denen des tierexperimentellen SSP weitgehend entsprechen. Auch im Verlauf des Krankheitsgeschehens kommt es wie im Tierexperiment zur hochakuten, septischen Infektion, zum irreversiblen Schock mit Nierenversagen und Verbrauchskoagulopathie. Es ist daher naheliegend, diese Fälle von septischem Abort als Äquivalente zum SSP zu betrachten.

Im II. Teil dieser Arbeit soll zusammengestellt werden

1. in welchen Fällen von septischem Abort nach der klinischen Symptomatik die Diagnose eines SSP-Äquivalentes gestellt werden konnte
2. die Art der Untersuchungen
3. die Richtlinien der Therapie und
4. der Erfolg der Therapie.

Die vorliegenden 28 Fälle wurden in den letzten 15 Jahren veröffentlicht; 20 Fälle davon erst nach 1960. 15 der 28 Fälle sind von den Autoren als Äquivalente des SSP erkannt worden, die restlichen 13 Fälle auf Grund der Symptomatik von uns als SSP gedeutet worden. 18 Fälle entstammen Veröffentlichungen der angelsächsischen Literatur, 8 der deutschen und 2 der französischen.

A) EINTEILUNG DER FÄLLE

Die Einteilung der Fehlgeburten erfolgte nach ihrer Genese, soweit diese bekannt war.

1. Febrile Aborte
   Fälle: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.
2. Febrile Aborte nach Abtreibungen
   a) Art der Abtreibung unbekannt
      Fälle: 10, 11, 12, 13.
   b) Mechanische Abtreibungen
      Fälle: 14, 15, 16.
   c) Chemische Abtreibungen
      Fälle: 17, 18, 19.
   d) Seifenaborte
      Fälle: 20, 21, 22, 23.
3. Febrile Aborte nach Pyelonephritis
   und vorzeitigem Blasensprung
   Fälle: 24, 25, 26, 27.
4. Verhaltene Fehlgeburten
   Fall: 28.

Zu 1.: Bei den ersten 9 Fällen handelt es sich um Fehlgeburten, deren Ursache aus den Berichten nicht zu ersehen war. Sie stammen vorwiegend aus der deutschen Literatur und haben die ausführlichsten Gerinnungsanalysen.

Zu 2.: Die folgenden 15 Fälle sind Fehlgeburten nach Abtreibungen. Ihre Unterteilung erfolgte wieder nach der Art des Abtreibungsvorganges, da beim mechanischen Vorgehen die Gewebsverletzung mit Keiminvasion im Vordergrund steht, während bei Anwendung chemischer Mittel auch deren Oberflächenwirksamkeit mit berücksichtigt werden muß.
Müller et al. (75) beschreiben im Fall 22 einen Seifenabort, bei dem akute Infektion, Schock und globale Ungerinnbarkeit des Blutes mit absinkenden Gerinnungsfaktoren und Thrombopenie beobachtet wurden. Smith (104) beschreibt in seinem Bericht über fieberhafte Aborte 2 Fälle mit bilateraler Nierenrindennekrose, Petechien im Intestinaltrakt, subduralen und intracerebralen Haemorrhagien. Die Infektion ist akut, der Tod erfolgt durch Kreislaufversagen, jedoch fehlen Angaben über Gerinnungsstörungen. Auch in diesen Fällen muß ein SSP angenommen werden.

Eine weitere Sonderform stellen die Infektionen mit Clostridium perfringens dar. Die Aborte haben einen besonders foudroyanten Verlauf mit

Haemolyse und akutem Nierenversagen. Niesert (79) rechnet sie ebenfalls zu den SSP-Äquivalenten, da sie auch durch kreislaufwirksame Endotoxine hervorgerufen werden und Gerinnungsstörungen aufweisen. Sie haben eine hohe Mortalitätsziffer von 73% (59). Zu dieser Gruppe gehören die Fälle 9, 14, 19, und 23.

Zu 3.: Die Aborte nach Infektion durch unbemerkten, vorzeitigen Blasensprung werden von Niesert auch zum SSP gerechnet. Nach vorzeitigem Blasensprung gelangen die Keime wie nach Abtreibung in die Eihöhle, führen dort zur Chorioamnionitis und Plazentitis und gewinnen damit Zutritt zum foetoplazentaren Gefäßsystem.

Bei der Pyelonephritis haben die Keime einen extragenitalen Ursprung. Hier findet die Keimaszension während eines vorzeitigen Blasensprungs oder bei der Geburt selbst statt (79).

Zu 4.: Im Fall 28 war der Foet 10 Tage vor Krankenhauseinweisung der Patientin abgestorben. Hier entstand das Bild eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms, das von Bohle (14) und Helbing (38) als ein Äquivalent des SSP betrachtet wird.

B) ANAMNESE

In diesem Abschnitt werden das Alter der Patientinnen, ihre bisherigen Graviditäten und Aborte und der jetzige Schwangerschaftsverlauf zusammengestellt.

Zu 1.: Das Alter der Frauen lag im Durchschnitt bei 28,7 Jahren. Die Zahl der bisherigen Graviditäten betrug im Durchschnitt 3,8; in 12 von 22 Fällen, also in mehr als 50% gingen 4 und mehr als 4 Schwangerschaften voraus. Die Zahl der bisherigen Aborte betrug im Durchschnitt 1,5; in 13 von 18 Fällen, also in ca. 60% gingen Aborte voraus, davon in 7 Fällen 2 und mehr als 2.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß Frauen in diesem Lebensalter bei einer so hohen Anzahl vorangegangener Graviditäten eine Schwangerschaftsunterbrechung selbst in die Wege leiteten. Die Tatsache eines kriminellen Abortes spielt deshalb eine Rolle, weil über die Anamnese und den Beginn der Krankheit nur selten verwertbare Auskünfte der Patientinnen zu erhalten sind.

Zu 2.: Die Fehlgeburten fanden überwiegend im 4. Monat statt. Woodard (118) ist der Ansicht, daß die Sepsis durch Enterobakterien meist jenseits des 3. Monats stattfindet, wenn der Zervikalkanal geschlossen und der Foet so groß ist, daß er zurückgehalten wird. Andererseits sind die Zotten so fest in der Dezidua ver-

ankert, daß sie nur schwer herausgelöst werden können. Daher müssen auch die kriminellen Schwangerschaftsunterbrechungen mit aktivieren Methoden in Gang gesetzt werden und führen infolgedessen zu einem schweren Krankheitsbild.

Zu 3.: In 12 Fällen wurde ein Abtreibungsversuch zugegeben, in 5 Fällen vom Verfasser des jeweiligen Berichtes mit Sicherheit angenommen. In 7 Fällen fehlen die Angaben hierzu.

Das Krankheitsbild begann vor der Einlieferung der Patientinnen ins Krankenhaus in 9 Fällen mit einer akuten Infektion, in 11 Fällen mit weniger akuten Erscheinungen. Es kam 9mal zu Fieber, 9mal zu Schüttelfrost und 14mal zu Blutungen. Diese Blutungen traten teilweise als Schmierblutungen, teilweise als Massivblutungen auf. In vereinzelten Fällen kam es zu Erbrechen, Kollaps, Haematemesis, Oligurie und unregelmäßigen Uteruskontraktionen. In 8 Fällen fehlten die Angaben über das Befinden vor der Einlieferung. Teils kamen die Patientinnen in solch desolatem Zustand ins Krankenhaus, daß Fragen hierüber nicht gestellt werden konnten, teils wurden keine Angaben gemacht.

C) UNTERSUCHUNGSBEFUND BEI DER AUFNAHME

1. Gynäkologischer Befund (siehe Tab. 3)

Bei 18 Patientinnen war die Frucht vor Einlieferung in die Klinik ausgestoßen worden. Wie lange der Abort zurücklag, wurde nur in 4 Fällen angegeben.

In 7 Fällen bestand bei der Aufnahmeuntersuchung eine Blutung - vorwiegend als Schmierblutung, nie als schwere Blutung - in 6 Fällen als blutig-eitriger, faulig riechender Fluor. Der Zervikalkanal war in 11 Fällen erweitert, in 3 Fällen nicht. Die Größe des Uterus entsprach in 11 Fällen der Schwangerschaftsdauer, in 6 Fällen war der Uterus um das 1 - 3fache vergrößert. Die Adnexe ware in 4 Fällen druckempfindlich.

Abstriche wurden in 12 Fällen vorgenommen. Dabei ergaben sich folgende Resultate: Escherichia coli 7mal, Proteus vulgaris 3mal, Clostridium perfringens 3mal, Staphylokokkus albus 2mal, Gamma-haemolytische Streptokokken 2mal, Paracolobaktrum intermedium 2mal, Diphtheriebazillen 1mal, Alpha-haemolysierende Streptokokken 1mal.

Fall	Nummer im Lit.verz.	Alter der Patientin	Zahl der bisherigen Gravidität	Aborte
1	54	22 J.	-+)	-
2	51	-	-	-
3	51	25 J.	-	-
4	51	36 J.	5	-
5	51	38 J.	4	-
6	90	25 J.	1	1
7	90	32 J.	2	2
8	46	29 J.	mehrere	2
9	58	31 J.	6	3
10	66	26 J.	-	-
11	66	18 J.	keine	keine
12	44	36 J.	4	1
13	76	22 J.	2	keine
14	83	23 J.	-	-
15	23	41 J.	2	keine
16	118	25 J.	7	3
17	20	29 J.	-	-
18	43	30 J.	2	1
19	17	31 J.	6	1
20	104	25 J.	5	2
21	104	19 J.	3	-
22	75	24 J.	2	keine
23	63	-	4	1
24	64	37 J.	6	5
25	23	24 J.	4	keine
26	71	34 J.	9	5
27	79	31 J.	5	-
28	66	23 J.	keine	1

Tabelle 1 B) Anamnese

+) bedeutet, daß hierzu keine Angaben gemacht wurden

Fall	Jetzige Schwangerschaft: Monat	Ursache d. Abortes	Befinden vor der Einlieferung: Fieber	Schüttelfrost	Blutung	Sonstiges
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	4./5.	-	-	-	ja	-
5	3./4.	fraglicher Abtr.vers.	-	-	-	-
6	3.	-	-	ja	ja	-
7	2.	-	ja	-	ja	-
8	4.	-	ja	ja	ja	-
9	4.	fraglicher Abtr.vers.	-	-	ja	-
10	4./5.	Sturz	ja	ja	ja	-
11	4.	Sturz	-	-	-	Erbrechen, Kollaps
12	-	Abtr.vers.	-	ja	ja	Haematemesis
13	2.	Abtr.vers.	-	-	-	-
14	3.	mechan. Abtr.vers.	ja	ja	-	-
15	7.	mechan. Abtr.vers.	ja	ja	-	unregelm. Uteruskontr.
16	4.	mechan. Abtr.vers.	-	-	ja	fauliger Fluor
17	1.	chemischer Abtr.vers.	ja	ja	-	Koma
18	4.	chemischer Abtr.vers.	ja	ja	ja	-
19	2.	chemischer Abtr.vers.	-	-	-	Schmerzen i.d.Schenkeln
20	4.	Seifenabort	ja	ja	ja	-
21	3./4.	Seifenabort	-	-	-	Erbrechen, Durchfall

Tabelle 2 Verlauf der jetzigen Schwangerschaft

Fortsetzung der Tabelle auf Seite40

(Fortsetzung der Tabelle von Seite 39)

Fall	Jetzige Schwangerschaft: Monat	Ursache d. Abortes	Befinden vor der Einlieferung: Fieber	Schüttelfrost	Blutung	Sonstiges
22	-	Seifenabort	-	-	-	Oligurie
23	4./5.	Seifenabort	-	-	-	-
24	3.	vorz. Blas. spr.	ja	-	ja	Erbrechen
25	9.	vorz. Blas. spr.	-	-	-	-
26	9./10.	vorz. Blas. spr.	-	-	-	-
27	6.	vorz. Blas. spr.	-	-	ja	Erbrechen
28	4.	Verhaltene F. g.	-	-	ja	-

Fall	Blutung	Zervikal-kanal	Uterus	Adnexe	Abstrich
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	eitr. Salping.	-
3	ja	geschl.	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-
6	ja	f. Zeigef. durchg.	Größe entspr. Schwang. dauer	-	-
7	ja	f. Zeigef. durchg.	Größe entspr. Schwang. dauer	-	-
8	blut. Fluor	erweit.	Tastbefund o. B.	-	Proteus, Staph. alb.
9	-	geschl.	Größe entspr. Schwang. dauer	-	Cl. perfr.
10	blut. Fluor	-	stark vergröß.	-	E. coli, Streptok.
11	-	-	-	-	E. coli
12	-	-	Ut. 1 cm/Nabel keine HT	-	Paracolo-bactr. int.
13	-	durchgäng.	-	-	-
14	ja	geschl.	stark vergröß.	-	Proteus, Staph. alb.
15	-	erweitert	-	-	-
16	-	erweitert	Größe entspr. Schwang. dauer	schmerz-haft	Di-Baz., Streptok.
17	ja	-	vergrößert	-	E. coli
18	-	-	-	-	-
19	ja	erweitert	größer als normal	-	Cl. perfr.
20	-	erweitert	Größe entspr. Schwang. dauer	-	-
21	-	erweitert	Größe normal	-	-
22	ja	erweitert	-	-	E. coli

Tabelle 3 C) Untersuchung bei der Aufnahme

1. Gynäkologischer Befund

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 42

(Fortsetzung der Tabelle von Seite 41)

Fall	Blutung	Zervikal-kanal	Uterus	Adnexe	Abstrich
23	-	-	-	-	E.coli Cl.perfr.
24	ja	o.B.	größer als normal	schmerz-haft	E.coli
25	faul.Fluor	erweitert	Größe entspr. Schwang.dauer	schmerz-haft	Proteus, Streptok.
26	-	-	o.B.	-	Paracolo-bactrum intermedium
27	-	-	-	-	-
28	faul.Fluor	-	o.B.	-	-

2. Allgemeinbefund

Der Allgemeinzustand (10 Angaben) bei der Kliniksaufnahme war in 6 Fällen sehr schlecht, die Patientinnen befanden sich im Schock. In 5 dieser Fälle war die Frucht vor der Einlieferung ausgestoßen worden. Demgegenüber war der Zustand in 4 Fällen normal oder relativ gut. Bei diesen 4 Patientinnen blieb in einem Fall die Schwangerschaft erhalten, in einem anderen Fall lag der Abort 4 Wochen zurück und in 2 Fällen fand der Abort erst nach Aufnahme in die Klinik statt.

Die Temperatur (21 Angaben) war subfebril in 1 Fall; sie betrug bis 38° C in 7, bis 39° C in 5, bis 40° C in 4, über 40° C in 3 Fällen. Bei der Aufnahme bestanden also hohe Temperaturen in insgesamt 12 Fällen.
Die Pulsfrequenz (16 Angaben) war ebenfalls hoch. Sie lag nur in 4 Fällen unter 100, jedoch in 6 Fällen zwischen 100 und 120, in 4 Fällen über 120; in 2 Fällen war die Frequenz nicht meßbar.
Der Blutdruck (17 Angaben) lag systolisch in 11 Fällen zwischen 120 und 100 mm Hg, einmal bei 90, zweimal bei 50 und darunter; in 2 Fällen waren die Angaben ungenau. Der diastolische Druck war im Verhältnis hierzu wesentlich niedriger; er lag in 3 Fällen zwischen 80 und 60 mm Hg, in 4 Fällen unter 60; in 2 Fällen war er nicht mehr meßbar. Ein Blutbild wurde meist bei der Klinikaufnahme gemacht. Der Haematokrit (10 Angaben) war in 7 Fällen sehr stark, in 3 Fällen weniger stark erniedrigt. Der Hb-Gehalt (13 Angaben) zeigte in 5 Fällen eine schwere, in 4 Fällen eine weniger ausgeprägte Anaemie.

Die Leukozytenzahl (13 Angaben) zeigte in 3 Fällen eine leichte, in 10 Fällen eine sehr deutliche Leukozytose. Ein weiterer Anstieg der Leukozyten im Verlaufe des Kliniksaufenthaltes wurde in 4 Fällen beobachtet. Der Schwankungsbereich lag zwischen 15000 und 34000. Linksverschiebung war in 7 Fällen aufgetreten.
Nierenstörung bei der Aufnahmeuntersuchung: In 11 Fällen wurde schon bei der Aufnahmeuntersuchung eine Nierenbeteiligung festgestellt. Es fand sich ein pathologisch verändertes Urinsediment in allen und Oligurie in 2 Fällen. Bestandteile des Sedimentes waren: Albumin, Epithelzellen, Erythrozyten, Leukozyten, Bakterien und Urobilinogen.
Diagnose nach der Aufnahmeuntersuchung: An Hand der Untersuchungsergebnisse wurde in 15 Fällen die Diagnose "febriler Abort", in 10 Fällen "drohender Abort" und in 3 Fällen "vollständiger Abort" gestellt. Als ein SSP-Äquivalent wurde das Krankheitsbild direkt nach der Aufnahme nur in den Fällen 1, 3, 7, 27 erkannt oder vermutet. Die besondere Gefährlichkeit der übrigen Aborte und die Mitbeteiligung anderer Organe an diesem Krankheitsgeschehen wurden

Fall	Allgemeinzustand	Temperatur	Puls	Blutdruck
1	-	40 Grad C	-	-
2	schwerer Schock	-	-	erniedrigt
3	-	erhöht	-	-
4	-	38 Grad C	-	-
5	-	hoch	-	-
6	-	38,5 Grad C	-	120/75
7	relativ gut	39,6 "	-	105/75
8	normal	37,1 "	104	100/50
9	-	39 "	130	140/80
10	-	37,5 "	100	100/60
11	schwerer Schock	-	nicht meßbar	nicht meßbar
12	Schock	-	-	-
13	schwerer Schock Blässe, Subikterus	41 "	klein	-
14	Erythem im Gesicht, Ikterus an Skleren	37,5 "	120	50/30
15	-	39,5 "	-	-
16	-	39 "	starke Tachykardie	-
17	Schock, Koma, Ikterus	40,6 "	nicht tastbar	systolisch 50
18	-	-	-	-
19	Cyanose d. Schleimh., Ikterus d. Skleren	38 "	112	110/80
20	-	40,8 "	124	108/60
21	-	39 "	120	110/60
22	schwerer Schock, Cyanose	subfebril	-	-
23	-	-	120	90/60
24	gut	40 "	96	120/80
25	Einweisung im Zustand der Geburt	-	-	-

Tabelle 4 C) Untersuchung bei der Aufnahme

2. Allgemeinbefund

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 45

(Fortsetzung der Tabelle von Seite 44)

Fall	Allgemeinzustand	Temperatur	Puls	Blutdruck
26	normal	37 Grad C	88	120/78
27	blasse Schleimhäute	40 "	80	110/70
28	-	38,5 Grad C	80	110/50

Fall	Blutbild				Niere
	Hkt.	Hb.	Leuko-zyten	Linksver-schiebung	
1	-	6,6 g%	-	-	-
2	-	-	9000	-	-
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-
6	-	12,6 g%	-	-	-
7	-	11,0 g%	-	-	-
8	16%	5,38 g%	10300	ja	Urin-Sediment: Albumin, Epithelz., Ery., Leukoz., Aerobacter aerogenes
9	20%	-	-	-	-
10	26%	9,4 g%	80000	-	Haematurie, Oligurie
11	-	-	-	-	-
12	31%	-	17000	-	-
13	-	-	-	-	-
14	20,5%	8,0 g%	10000	-	-
15	-	11,4 g%	8400	ja	-
16	-	-	-	-	-
17	32%	9,8 g%	11900	ja	Urin-Sediment: Albumin, Uribilinogen
18	-	11,7 g%	16000	ja	Urin-Sediment: Albumin, Ery., grobk. Zylinder
19	17,0%	6,5 g%	21350	-	Haematurie, Oligurie
20	34,0%	-	8000	ja	-
21	22,0%	-	29000	-	Pyurie, Bacillurie, Haematurie
22	-	-	-	-	-
23	-	10,8 g%	-	-	-
24	30,0%	9,5 g%	15500	ja	Urin-Sediment: Leukoz.
25	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-
28	-	12,2 g%	21400	ja	Urin-Sediment: Ery., Leukoz., Epithelz.

Tabelle 5 C) Untersuchung bei der Aufnahme

3. Blutbild, Symptome der Nierenbeteiligung

in der Einweisungsdiagnose selten mit aufgezeichnet. Jedoch ist aus der Therapie zu schließen, daß mindestens das Kreislaufversagen und in einigen Fällen auch die Gerinnungsstörungen bei der Aufnahmeuntersuchung bemerkt worden, soweit sie zu diesem Zeitpunkt schon manifest waren.

D) WEITERER KRANKHEITSVERLAUF (siehe Tab. 6)

1. Kreislauf (27 Angaben): Bei 26 Patientinnen kam es zum Schock, in einem Bericht fehlt die Angabe hierüber und bei einer Patientin kam es nicht zum Schock. Der Blutdruck fiel in den meisten Fällen kurze Zeit nach Entleerung des Uterus. Im Gegensatz zum Befund bei der Aufnahmeuntersuchung, bei dem vorwiegend der diastolische Wert abgesunken war, kam es erst im weiteren Krankheitsverlauf zum Absinken des systolischen Drucks, in einigen Fällen sogar auf nicht mehr meßbare Werte. Der Beginn des Schocks war akut, oft aus scheinbarem Wohlbefinden heraus. Seine Schwere stand in keinem Verhältnis zum Blutverlust und kann somit nicht als Volumenmangel-Schock erklärt werden. Vermutet werden Einflüsse kreislaufaktiver Endotoxine der gramnegativen Erreger.

Zwischen Schock, Nieren- und Gerinnungsstörungen bestand ein enger zeitlicher Zusammenhang.

2. Niere (19 Angaben): Eine Anurie wurde in 8, eine Oligurie in 7 Fällen beobachtet. 10 Patientinnen hatten ein pathologisch verändertes Sediment, 2 Patientinnen litten an einer Pyelonephritis und zeigten also auch entsprechende Sedimentbefunde, 1 Patientin hatte keinerlei Nierenstörungen.

3. Gerinnungsstörungen (19 Angaben): Die Störungen der Blutgerinnung äußerten sich in

a) verstärkter Blutung aus dem Uterus
b) haemorrhagischer Diathese und
c) Abfall der Gerinnungsfaktoren (dazu gehört auch die einfache Feststellung der Gerinnungsunfähigkeit).

Diese Gerinnungsstörungen traten insgesamt in 25 Fällen auf, davon vermehrte Blutung in 15 Fällen (fünfmal als schwache Blutung, dreimal als verstärkte), haemorrhagische Diathese in 18 und Verminderung der Gerinnungs-

faktoren in 19 Fällen. Detaillierte Gerinnungsanalysen sind in den Tabellen 8 und 9 aufgeführt.

4. Ausgang der Krankheit: In 20 Fällen kam es zum Exitus letalis, und zwar nach einem Krankenhausaufenthalt von einigen Stunden bis wenigen Tagen. Der Tod erfolgte meistens im irreversiblen Schock, in einzelnen Fällen durch Lungenödem oder durch Aspiration erbrochenen Blutes.

8 Patientinnen überstanden die Krankheit. Ihre Behandlung erfolgte in 4 Fällen durch Heparin, in 2 Fällen nur durch Antibiotika, Blut und Vasopressoren, in einem Fall durch Iniprol (einem Proteolysehemmer) und in einem anderen Fall durch Protaminsulfat (dem Antidot des Heparins) kombiniert mit Haemodialyse.

E) EINZELHEITEN DER NIERENSTÖRUNGEN (siehe Tab. 7)

Bei der Untersuchung der Nierenfunktion interessierte vor allem

1. Zeitpunkt des Auftretens der einzelnen Störungen
2. Obduktionsbefunde und
3. Zeit zwischen Beginn der Störung und Tod.

Zu 1.:

a) Pathologisch verändertes Sediment und Oligurie

Ein pathologisch verändertes Sediment war das erste Zeichen gestörter Nierenfunktion. Es trat in 9 Fällen auf, bevor eine Oligurie bestand, und zwar schon zur Zeit der Infektion, die zwischen Abtreibungsversuch und Fehlgeburt lag. In 6 Fällen wurden Sedimentveränderungen und Oligurie erst nach der Fehlgeburt beobachtet. Untersucht man die zeitliche Beziehung dieser Nierenfunktionsstörungen zu Kollaps und Gerinnungsstörungen, so ergibt sich, daß die Störungen in 7 Fällen vor dem Kollaps und in 5 Fällen zur Zeit des Kollapses, jedoch in 9 Fällen vor den Gerinnungsstörungen und in 2 Fällen während der Gerinnungsstörungen auftraten. Ein pathologisch verändertes Sediment und Oligurie können also schon ganz im Beginn des Krankheitsbildes beobachtet werden, in jedem Fall aber vor Manifestwerden der Gerinnungsstörungen.

Fall	Kreislauf	Niere		Gerinnungsstörungen			Ausgang
	Schock	Oligurie, Anurie	pathol. veränd. Sedim.	Blutung	hämorrh. Diathese	Vermind. d. Fakt.	
1	+	-	-	-	+	+	Tod
2	+	-	-	+	-	+	Tod
3	+	+	-	-	+	+	Heilung
4	+	-	-	-	+	+	Tod
5	+	+	-	+	+	-	Tod
6	+	-	-	+	-	-	Tod
7	+	keine Nierenstör.		-	-	+	Heilung
8	kein Schock	-	+	+	-	+	Heilung
9	-	+	+	+	+	+	Tod
10	+	+	+	+	-	-	Tod
11	+	+	-	-	+	-	Tod
12	+	-	-	+	+	+	Tod
13	+	+	+	-	+	+	Heilung
14	+	+	+	+	+	+	Tod
15	+	+	+	-	-	-	Tod
16	+	+	-	-	+	+	Heilung
17	+	-	+	+	+	+	Tod
18	+	+	-	-	+	+	Heilung
19	+	+	+	+	+	+	Tod
20	+	-	-	-	-	-	Tod
21	+	+	-	+	-	-	Tod
22	+	+	+	+	+	+	Heilung
23	+	-	-	+	-	-	Tod
24	+	Pyelonephritis		-	+	+	Tod
25	+	Pyelonephritis		+	+	+	Tod
26	+	-	-	+	+	+	Tod
27	+	+	-	+	+	+	Heilung
28	+	+	+	-	+	-	Tod

Tabelle 6 D) Weiterer Krankheitsverlauf

b) Anurie

Zur Anurie kam es bei 8 Patientinnen. Im Gegensatz zu den vorher erwähnten Nierenfunktionsstörungen trat die Anurie im Spätstadium des Krankheitsbildes auf. In 6 Fällen trat sie erst nach der Fehlgeburt auf, in 4 Fällen während und in 2 Fällen nach dem Kollaps, in 5 Fällen zur Zeit der Gerinnungsstörungen.

Zu 2.: Obduktionsbefunde

Von den 18 Obduktionsberichten enthielten 16 pathologische Veränderungen der Niere. In 11 Fällen bestanden fibrinreiche Gerinnsel, in 6 Fällen hiervon hatten sich bilaterale Nierenrindennekrosen entwickelt. Viermal waren vorwiegend die Tubuli zerstört, zweimal bestand eine Pyelonephritis. Untersucht man, in welchen Fällen pathologisch-anatomisch diagnostizierter Nierenstörungen auch klinisch eine Symtpomatik bestanden hat, so kommt man zu folgendem Ergebnis:

a) Bilaterale Nierenrinden-Nekrosen

In der Krankengeschichte dieser 6 Fälle bestand viermal eine Anurie. Im 5. Fall wurde jedoch nur ein pathologisch verändertes Sediment beobachtet, und zwar 4 Tage vor dem Tode. Im 6. Fall gab es keinerlei pathologische Nierenfunktionen, der Tod trat 15 Stunden nach dem Schock ein.

b) Fibrinthromben

In der Krankengeschichte dieser 5 Fälle ersah man nur einmal ein pathologisch verändertes Sediment - hier lag eine Pyelonephritis vor. Andere Zeichen gestörter Nierenfunktion wurden in der Klinik nicht beobachtet.

c) Zerstörung der Tubuli

In der Krankengeschichte dieser 4 Fälle lag jedesmal ein akutes Nierenversagen vor, in 2 Fällen war jedoch das Sediment nicht pathologisch verändert.

Diese Obduktionsbefunde zeigen, daß auch ohne klinisch diagnostizierte Funktionsausfälle der Niere eine morphologische Nierenschädigung bestehen kann.

Zu 3.: Zeit zwischen Beginn der Nierenfunktionsstörungen und Tod in Beziehung zum Obduktionsbefund

a) Anurie

In 3 Fällen von Anurie kam es innerhalb von 36, 24 und mindestens 15 Stunden nach Anuriebeginn zum Exitus. In diesen 3 Fällen wurde pathologisch-anatomisch eine bilaterale Nierenrindennekrose festgestellt. Bei einem 4. Fall von Anurie, der in 2 - 3 Stunden nach Anuriebeginn zum Tode führte, lagen nur blutüberfüllte Glomeruli und autolysierte Tubuli vor. Zur Ausbildung von Fibrinthromben und Nekrosen ist also eine gewisse Zeit erforderlich. Aus dem

Tierexperiment ist bekannt, daß Nekrosen erst beobachtet werden können, wenn die Tiere 24 Stunden und später nach der auslösenden Toxininjektion sterben(51).

b) Oligurie und pathologisch verändertes Sediment

5 Patientinnen verstarben, nachdem bei ihnen nur Oligurie und ein pathologisch verändertes Sediment, jedoch keine Anurie beobachtet worden waren. In drei Fällen trat hierbei der Tod innerhalb von 6, 12 und 27 Stunden nach Auftreten der Störungen ein. Bei der Sektion fand sich in 2 Fällen eine Nephrose, das Sektionsergebnis des 3. Falles ist im Bericht nicht angegeben worden. Im 4. Fall verstarb die Patientin 9 Tage nach Auftreten der Oligurie, bei der Sektion fand sich eine akute Tubulusnekrose. Im 5. Fall wurde klinisch nur ein pathologisch verändertes Sediment beobachtet. Diese Patientin starb 4 Tage, nachdem es erstmalig aufgetreten war; bei der Sektion fand sich eine bilaterale Nierenrindennekrose.

Aus dieser Gegenüberstellung ist ersichtlich, daß es beim Bestehen einer Anurie über mindestens 15 Stunden in den meisten Fällen zur Ausbildung bilateraler Nierenrindennekrosen kommt. Jedoch ist der Zeitraum, innerhalb dessen es nach leichteren Nierenstörungen zur Ausbildung morphologisch faßbarer Nierenschäden kommt, weniger fest umrissen, er schwankt zwischen einigen Stunden bis Tagen. Auch ist das Bild der morphologischen Schädigungen weniger einheitlich, denn es entstehen sowohl Nephrosen als auch totale bilaterale Nierenrindennekrosen.

Laut Dennig (21a) kommt es beim akuten Nierenversagen (Anurie, Oligurie) in erster Linie zu Schädigungen des Tubulussystems. Die Ursachen sind einmal mangelhafte O_2-Versorgung des Parenchyms infolge Minderdurchblutung im Kreislaufkollaps, zum anderen vermutlich vasokonstriktorische Einflüsse. Der stärkste Grad des akuten Nierenversagens ist die totale Nierenrindennekrose.

Das Sektionsergebnis beim SSP ist zwar auch die totale Nierenrindennekrose, jedoch ergibt sich bei der histologischen Untersuchung, daß die Schädigung des Organs primär durch Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren hervorgerufen wird. Inwieweit auch eine schockbedingte Minderdurchblutung die Voraussetzung zur Präzipitation von Fibrin in den Glomerulumkapillaren bildet, bedarf der Klärung. - Erwähnenswert sind noch die beim SSP zusätzlich auftretenden Petechien und Haemorrhagien an der Nierenoberfläche, die im weiteren Verlauf des Krankheitsbildes als Folge der Hypokoagulopathie auftreten.

Fall	Pathol. Sediment	Olig-urie	An-urie	Obduktionsbefunde der Nieren
1	-	-	-	Fibrinreiche Gerinnsel
2	-	-	-	Keine Fibrinpräzipitate, da Fibrinolysin-Therapie
3	-	-	+	Pat. überlebte
4	-	-	-	Keine Fibrin-Gerinnsel
5	-	-	+	Bilaterale Nierenrindennekrose
6	-	-	-	Mäßig trübe Schwellung, Fibrinniederschläge
7	-	-	-	Pat. überlebte
8	+	-	+	Pat. überlebte
9	+	+	-	Blutüberfüllte Glomeruli, autolysierte Tubuli
10	+	-	-	Bilaterale Nierenrindennekrose
11	-	-	+	Bilaterale Nierenrindennekrose
12	-	-	-	Fibrinthromben in Glomer. kap.
13	+	+	-	Pat. überlebte
14	+	+	-	Haemoglobinurische Nephrose
15	+	-	+	Bilaterale Nierenrindennekrose
16	+	+	+	Pat. überlebte
17	+	+	-	Schwere Nephrose, Zerstörung des Tubulusepithels
18	+	+	-	Pat. überlebte
19	+	+	-	-
20	-	-	-	Bilaterale Nierenrindennekrose
21	+	+	-	Akute Tubulinekrose
22	+	+	-	-
23	-	-	-	-
24	+	Pyelonephritis		Fibrinthrombi, Haemorrhagien, Granulozyteninfiltrate
25	+	Pyelonephritis		Tubulusnekrosen, Infarktbezirke, akute u. chron. Pyelonephritis
26	-	-	-	Fibrinthromben in Glomerulumkap., Petechien an Nierenoberfläche
27	-	-	+	Pat. überlebte
28	+	+	+	Bilaterale Nierenrindennekrose

Tabelle 7 Nierenkomplikationen und Obduktion der Niere

F) GERINNUNGSBEFUNDE (siehe Tab. 8 u. 9)

Die Störungen im Gerinnungssystem mit Versagen der Fibrinolyse sind die wichtigsten Merkmale des SSP. Sie äußern sich im Abfall der Gerinnungsfaktoren - denen jedoch nach tierexperimentellen Erfahrungen ein kurzer Anstieg vorangeht - und in einer verstärkten Blutungsneigung, die aber nur in den seltensten Fällen zu profusen Blutungen führt.

Angaben über Gerinnungsfaktoren fanden sich in 19 Einzelbeobachtungen. Meist wurde der Gerinnungsstatus nur einmal im Laufe des Krankenhausaufenthaltes gemacht. Eine Tabelle (Fall 7) zeigt jedoch, daß sich die Faktoren vom Eintritt des Schocks an ständig im Sinne einer vorübergehenden Aktivierung und darauf folgenden Inaktivierung ändern. Da in keinem der übrigen Fallberichte genau angegeben wurde, zu welchem Zeitpunkt die Analysen gemacht sind, können ihre Werte nur näherungsweise verwendet werden.

a) Fibrinogen (14 Angaben). In 5 Fällen betrug sein Wert weniger als 100 mg% und in 5 Fällen fehlte es völlig. In den übrigen Fällen war es stark vermindert.
Am Ende der Schwangerschaft ist der Fibrinogenspiegel normalerweise auf 400 - 600 mg% erhöht. Der kritische, für eine ausreichende Haemostase erforderliche Wert beträgt 100 - 120 mg%.

b) Prothrombin (13 Angaben). Die Werte bewegten sich zwischen 20 und 70%.

c) Pro-Accelerin (3 Angaben). Die Zahlen lauten über 20, 20 und 50%.

d) Accelerator-Globulin (3 Angaben). In allen drei Fällen lag eine Verminderung des Spiegels vor.

e) Pro-Convertin (5 Angaben). Die Werte liegen zwischen 45 und 71%.

f) Antihaemophiles Globulin (3 Angaben). Die Werte sind in allen 3 Fällen vermindert.

g) Gerinnungszeit (12 Angaben). Bei 7 Patientinnen war das Blut völlig ungerinnbar, bei 5 Patientinnen war die Gerinnungszeit stark verlängert.

h) Thrombozyten (11 Angaben). Von den 11 Angaben lauten 5 über Werte zwischen 100 000 und 200 000, 6 über Werte von weniger als 100 000.

i) Fibrinolyse In 4 Fällen wird berichtet, daß keine Fibrinolyse nachzuweisen war.

j) Antithrombin Es wurde zweimal bestimmt. Dagegen wurde einmal das Fehlen eines Antikoagulans festgestellt.

Aus der Tabelle 8 geht also hervor, daß es im Verlauf des SSP zum Aktivitätsverlust aller Gerinnungsfaktoren kommt, zum Absinken der Thrombozytenzahlen und zur Verlängerung der Gerinnungszeit. Die hieraus resultierende globale Ungerinnbarkeit des Blutes äußert sich in generalisierter haemorrhagischer Diathese und in verstärkter Blutungsneigung aus dem Uterus.

Eine sehr ausführliche Gerinnungsanalyse wurde von Runge und Pfau (90) aufgestellt. Sie zeigt das Verhalten einzelner Gerinnungsfaktoren über einen längeren Zeitraum. Aus ihr ist zu ersehen, daß das Gerinnungssystem zum Zeitpunkt des Schocks noch in seinen meisten Punkten im Bereich der Norm ist. Auffallend ist jedoch die bereits stark verminderte Thromboplastinzeit (Quickwert) auf 49% und die erheblich reduzierte Thrombozytenzahl auf 74000. 2 1/2 Stunden nach Einsetzen des Kollapses zeigt sich eine extreme Hypokoagulabilität des Blutes, die in einer evident langen Gerinnungszeit zum Ausdruck kommt. Zu diesem Zeitpunkt ist kein Fibrinogen mehr im strömenden Blut nachweisbar und der Quickwert ist noch weiter erniedrigt. Die Thrombozytenzahlen steigen zu diesem Zeitpunkt aber schon wieder an. Die Patientin wird mit Heparin, Nor-Adrenalin und Blut behandelt. 20 Stunden nach Beginn des Schocks erscheint wieder Fibrinogen im Blut und der Quickwert steigt noch weiter an. Die Gerinnungszeit rückt wieder in den Bereich des Meßbaren, sie beträgt aber noch 3 Stunden und sinkt erst nach weiteren 26 Stunden auf 13 Minuten ab.

Diese Gerinnungsanalyse von Runge und Pfau zeigt eine charakteristische Konstellation der Gerinnungsfaktoren, auf die in diesem Zusammenhang nochmals hingewiesen sein soll: Die initiale Veränderung im Gerinnungssystem findet zu einer Zeit statt, in der noch keinerlei Zeichen einer verstärkten Blutungsbereitschaft bestehen. Zu diesem Zeitpunkt steht sogar noch der Kollaps in seinem Anfangsstadium, die Kreislaufveränderungen liegen in den meisten Fällen vor den Veränderungen im Gerinnungssystem. Die initiale Veränderung besteht in einem raschen Absinken des Quickwertes und der Thrombozytenzahl, während das Fibrinogen erst aus dem Blut verschwindet, wenn die Thrombozytenzahlen schon wieder ansteigen und das Blut ungerinnbar wird.

Eine weitere Gerinnungsanalyse von Bohle (zitiert in Krecke (51) zeigt ähnliche Werte: Zur Zeit der Gerinnungsstörungen waren bei der Patientin Nr. 4 folgende Werte zu notieren: Gerinnungszeit 15 Minuten, Fibrinogen 132 mg%, Quickwert 26%. Die Gerinnungszeit befand sich also noch im Bereich des Meß-

baren, der Fibrinogenspiegel war noch nicht sehr stark abgesunken, jedoch der Quickwert hatte schon extrem niedrige Werte erreicht. Es darf nicht stören, daß in diesem Fall die Gerinnungsstörungen zur Zeit des Quickwert-Absinkens schon manifest geworden waren, entscheidend ist vielmehr die Zuordnung der einzelnen Werte zueinander.

Zeichen der Blutgerinnungsstörung an der Haut
und an den Schleimhäuten
(siehe Tab. 10)

Blutungen als Folge der Ungerinnbarkeit werden im Verlauf des Krankheitsbildes an der Haut, an den Schleimhäuten und am Genitale sichtbar. Die Obduktionsbefunde zeigen auch Blutungen in die inneren Organe.

Zu Blutungen in die Haut kam es in 13 Fällen. Man beobachtete sowohl spontan auftretende Petechien, Ekchymosen, Sugillationen und Purpura, als auch Blutungen, die beispielsweise an den Auflagestellen der Sauerstoffmaske oder distal einer angelegten Druckmanschette zu Tage traten. Häufig waren auch die Blutungen aus Venenpunktionsstellen. Prädilektionsorte waren: Gesicht in 6 Fällen, Abdomen und Extremitäten in 4 Fällen, Venenpunktionsstellen bei 6 Patientinnen.

In 12 Fällen kam es zu Blutungen aus den Schleimhäuten. Prädilektionsorte waren Konjunktiven, Zahnfleisch, Nase, Intestinal- bzw. Respirationstrakt in je 4 Fällen, der Darm in 3 Fällen, Magen, Liquor, Abdomen, Herz und Mund in je einem Fall.

Die Blutung aus dem Genitale wurde in 11 Fällen angegeben. Bei 7 Patientinnen handelte es sich um eine Sickerblutung, bei 4 Patientinnen um eine schwere Blutung.

In 5 weiteren Fällen wird eine generalisierte haemorrhagische Diathese angegeben.

Fall	Fibrinogen	Prothromb.	Pro-acc.	Acc.-Glob.	Pro-conv.	Ger.-zeit	Thrombozyten	Sonstiges
1	vermindert	38%	20%	-	60%	-	300 000	AHG vermindert
2	-	50%	20%	vermin.	45%	-	44 000	-
3	80 mg%	65%	50%	-	60%	-	32 000	-
4	132 mg%	26%	-	-	-	13'5''	32 000	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	siehe Einzeltabelle Seite							
8	140 mg%	vermindert	-	-	-	4'50''	182 000	Blutungszeit 2'10''
9	-	42%	-	-	71%	-	-	AHG: 6%
10	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-
12	fehlt völlig	vermindert	-	vermin.	-	keine Ger.	115 000	kein Antikoagulans
13	vermindert	50%	-	-	-	keine Ger.	-	-
14	104 mg%	23%	-	-	-	stark verläng.	100 000	keine Retraktion
15	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	70%	-	-	-	-	-	-
17	fehlt völlig	-	-	-	-	keine Ger.	-	Antithromb. nachgewiesen
18	-	-	-	-	-	18'	200 760	-
19	-	-	-	-	-	51'30''	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-
22	110 mg%	vermindert	-	-	vermindert	keine Ger.	-	-
23	fehlt völlig	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 8 Das Verhalten der Gerinnungsfaktoren

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 57

(Fortsetzung der Tabelle von Seite 56)

Fall	Fibrinogen	Prothromb.	Proacc.	Acc.-Glob.	Proconv.	Ger.-zeit	Thrombozyten	Sonstiges
24	43 mg%	-	-	-	-	keine Ger.	keine Thromb.	- -
25	-	-	-	-	-	-	-	-
26	fehlt völlig	-	-	-	-	keine Ger.	-	-
27	60 mg%	34%	-	-	-	keine Ger.	42 000	Antithrombinzeit: 5 Min.
28	-	-	-	-	-	-	-	-

Schock		12.8.		13.8.		15.8.		15.8.	21.8.
12^{25}	12^{45}	15^{00}	17^{00}	8^{15}	19^{00}	9^{00}	19^{00}		
Gerinnungszeit	7'30''	∞	∞	∞	$3^{h}20'$	$3^{h}15'$	13'	13'	8'30''
Thrombozyten (in Tausend)	74	199	500	106	96	121	77	73	
Fibrinogen mg%	430	0	0	210	420	382	408	438	
Quick %	49	23	25	31	47	55	142	110	100
Prothrombin		52		82	70	82			
Acc.-Globulin		5		12	21	110			
Faktor VII		32		83	80	94			

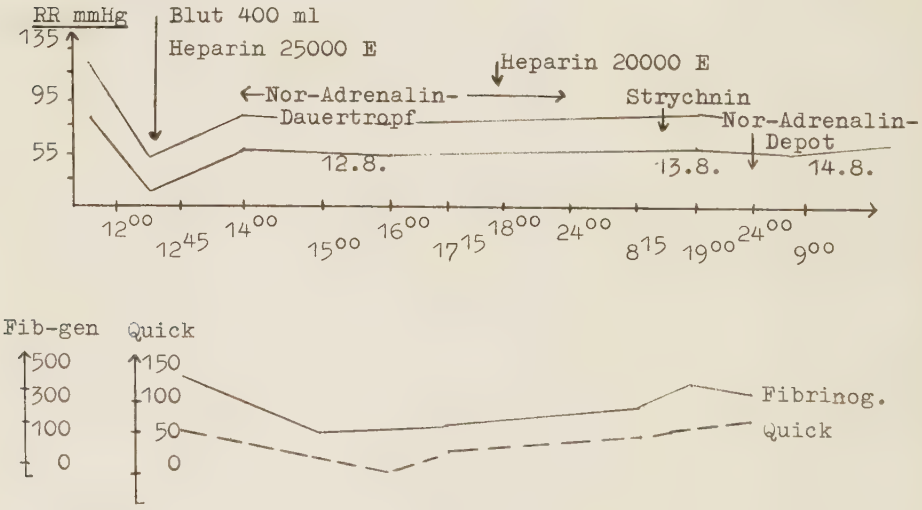

Tabelle 9 Verhalten der Gerinnungsfaktoren bei der Patientin Nr. 7

Haemorrhagische Diathese

Fall	Blutungen an der Haut	Blutungen an den Schleimhäuten
1	Sugillationen am Abdomen u.a.d. Unterschenkeln	Sugillationen a. d. Konjunktiven, am Zahnfleisch, aus der Nase und aus dem Darm
3	Petechiale Blutungen im Gesicht	
9	Nachblutungen aus Venenpunktionsstellen, purpurfarbene Rötung d. Körpers	Haematemesis, Magenblutung, Haemoglobinurie, Dyspnoe (Blut. i.d. Lunge)
10	-	Xanthochromie des Liquors
11	-	Haematemesis
12	Petechien am Arm distal der Venenpunktionsstelle	Haematomesis, Zahnfleisch- und Nasenbluten
14	Erythem im Gesicht, Haematom a.d. Druckstelle der O_2-Maske, Petechien am Abdomen, Blut. aus Venenpunktionsst.	-
16	Ekchymosen	Subkonjunktivale Haemorrhagien
17	Petechien und Ekchymosen nach Anlegen einer Manschette, Haematome an Venenpunktionsstellen	Petechie in den Konjunktiven, Darm-, Nasen-, Zahnfleischblutung
18	Blutergüsse im Gesicht, am Abdomen, a.d. Extremitäten	Darmblutungen, Blutergüsse im Mund, Kehle, Zahnfleisch
19	-	Blut. aus Nase, Mund. Blut im Douglas-Raum, 1500 ml Blut im Abdomen

Tabelle 10 Zeichen der Blutgerinnungsstörungen an der Haut und an den Schleimhäuten

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 60

(Fortsetzung der Tabelle von Seite 59)

Haemorrhagische Diathese

Fall	Blutungen an der Haut	Blutungen an den Schleimhäuten
22	Haemorrhagien an Vulva, Blut. aus Ellenbeugenvene	-
24	Purpura über Nase u. Wangen, Ekchym. an Venenpunktionsstellen	-
26	Blutungen aus Venenpunktionsstellen	Blut. Sputum (Lungenödem), Herzgeräusche (Blut. in den Herzbeutel)
27	Purpura an Gesicht u. Hals, Petechien an Wangen, Nase, Bauch	-
28	Punktförmiges Erythem	Haematemesis, subkonjunktivale Haemorrhagien

In den 4 Fällen 2, 3, 11 und 13 wird von einer generalisierten haemorrhagischen Diathese berichtet. In 8 Fällen (4, 5, 6, 10, 12, 16, 23, 28) kommt es zu starken Blutungen aus dem Genitale. In 3 Fällen (7, 20, 21) bestand keine stärkere Blutungsbereitschaft.

G) THERAPIE (siehe Tab. 11 und 12)

Die therapeutischen Maßnahmen umfassen

1. die Bekämpfung der Infektion
2. die Bekämpfung des Kreislaufversagens
3. die Bekämpfung des Nierenversagens und
4. die Bekämpfung der Gerinnungsstörungen

Zu 1.: Antibiotika wurden in 20 Fällen gegeben, und zwar meistens Penicillin mit einem Breitband-Antibiotikum kombiniert. Dies ist erforderlich, weil ein septischer Schock durch kreislaufwirksame Endotoxine vorwiegend gramnegativer Bakterien verursacht wird. Diese Gruppe der Bakterien reagiert jedoch nur auf Breitband-Antibiotika.

In den beiden tödlich verlaufenden Fällen 9 und 17 wurde nur mit Penicillin behandelt. Die Infektion im Fall 9 wurde durch Clostridien hervorgerufen, die anfangs gram-positiv, im weiteren Krankheitsverlauf aber gram-negativ werden können. Bei der Patientin Nr. 17 wurden im Abstrich Escherichia coli gefunden. Es ist natürlich nicht mit Sicherheit zu sagen, ob die Patientinnen nach Applikation eines Breitband-Antibiotikums überlebt hätten. Aus der Tabelle 11 geht jedoch hervor, daß 5 der 8 überlebenden Patientinnen Breitband-Antibiotika oder speziell gegen gram-negative Erreger gerichtete Antibiotika erhalten haben.

Eine erfolgreiche Therapie allein mit Antibiotika wurde in den Fällen 8 und 18 durchgeführt. Die Patientin Nr. 8 erhielt sofort nach der Krankenhauseinweisung Breitband-Antibiotika. Sie entwickelte keinen Endotoxinschock, jedoch Störungen der Nierenfunktion und des Gerinnungssystems. Die Patientin Nr. 18 erhielt ebenfalls ein Breitband-Antibiotikum und überstand einen Kreislaufkollaps sowie schwerste Nierenstörungen und eine generalisierte haemorrhagische Diathese. Beide Patientinnen erhielten zusätzlich Blut, Arterenol und Cardiaca.

Es läßt sich letztlich nicht entscheiden, ob es sich in diesen beiden Fällen um ein Äquivalent des SSP gehandelt hat, jedoch spricht die Symptomatik eindeutig für dieses Krankheitsbild. Denkbar wäre, daß die Antibiotika die Wirkung der Endotoxine auf das Kreislauf- und Gerinnungssystem gehemmt haben.

Eine Curettage wurde bei 8 Patientinnen durchgeführt (Fälle Nr. 6, 8, 11, 13, 18, 20, 21 und 22). Von diesen 8 Patientinnen überlebten 2 (Fälle Nr. 13 und 22). Bei 6 Patientinnen wurde nach der Curettage eine eindeutige Verschlechterung des Zustandes festgestellt. Das Fieber stieg weiter an und der Blutdruck sank auf noch tiefere Werte.

In den Fällen 18 und 22 traten 1 - 2 Stunden nach der Curettage erstmalig sichtbare Haemorrhagien auf. Die Verfasser beider Krankenberichte sind der Ansicht, daß das SSP erst durch die Curettage ausgelöst worden sei, weil die Erreger bei diesem Eingriff in das mütterliche Gefäßsystem eindringen können. Diese Möglichkeit muß erwogen werden, obwohl im Fall 18 schon vor der Curettage Temperaturen bis 39,2° C mit Schüttelfrost und im Fall 22 zu diesem Zeitpunkt ein Schock mit Nierenversagen bestanden.

Jedoch bestanden in den Fällen 6, 8, 11 und 20 bereits vor der Curettage Gerinnungsstörungen mit Haemorrhagien, so daß bei diesen Patientinnen die Curettage sicher das SSP nicht ausgelöst, sondern nur das Krankheitsgeschehen akzentuiert hat.

Zu 2.: Therapie der Kreislaufstörungen

23 Patientinnen erhielten Blutinfusionen. In Fällen schwerer Blutung wurden erhebliche Mengen gegeben, 2 Patientinnen bekamen 4 Liter. Aber auch in 15 Fällen mit weniger starkem Blutverlust wurde Blut zugeführt. Man erklärte sich wohl den Schock als Volumenmangel und versuchte, ihn mit Blut-Infusionen zu behandeln. Nach den Tierexperimenten Zweifachs (119) ist jedoch zu vermuten, daß auch der Schock beim Menschen durch kreislaufwirksame Endotoxine verursacht wird.

Plasmaexpander wie Dextrose, Glucose, Macrodex und Plasma wurden in 7 Fällen zugeführt. Rheo-Macrodex, ein niedermolekularer Plasmaexpander gelangte jedoch nicht zur Anwendung. Dieses Präparat wird von Niesert (78) bevorzugt, da es selektiv an der terminalen Strombahn angreift und dort die Störungen der Mikrozirkulation (Thrombozyten-Agglutination und Fibrin-Präzipitate) günstig beeinflussen kann.

Vasopressoren erhielten 17 Patientinnen, und zwar vorwiegend in Form von Arterenol-Dauertropf. Einmal wurde zusätzlich Hypertensin gegeben. Der Schock war jedoch durch Arterenol-Tropf nur selten zu beheben. Das ist verständlich, da aus dem Tierexperiment die endotxinbedingte Resistenz der Arteriolen gegenüber adrenergen Substanzen bekannt ist. Krecke (51) empfiehlt daher, in diesen Fällen das Angiotensin zur Behandlung der Hypotonie zu verwenden.

Zu 3.: Therapie der Nierenstörungen

Die Funktionsausfälle der Niere wurden nur in 2 Fällen (13 und 16) durch Haemodialyse behandelt. In beiden Fällen war es zur Oligurie gekommen. Die Wirkung der Haemodialyse besteht darin, daß sie den Organismus so lange vor der Überflutung mit harnpflichtigen Substanzen schützt, bis er mit Hilfe seiner eigenen Fibrinolyse die Fibrinthromben in der Niere aufgelöst hat; außerdem können in dieser Zeit die Antibiotika ihre Wirkung ausüben.

Therapie

Fall	1. der Infektion		2. des Schocks	
	Antibiotika	Curettage	Blut oder Plasmaexpander	Vasopressoren
1	+	-	-	-
2	-	-	-	Arterenol
3	-	-	-	Arterenol, Hypertensin
4	-	-	+	Arterenol
5	-	-	+	Arterenol
6	-	+	+	Arterenol
7	-	-	+	Arterenol, Dep.-Novadral
8	Chloramphenicol, Streptomycin, Penicillin	+	+	-
9	Penicillin	-	+	-
10	Penicillin, Achromycin, Chloromycetin, Gantrisin	-	+	Arterenol
11	Terramycin, Penicillin	+	+	Arterenol
12	-	-	+	-
13	Colimycin	-	+	-
14	Achromycin, Streptomycin, Penicillin	-	+	Arterenol
15	Penicillin, Streptomycin, Tetracycline	-	+	Arterenol
16	Penicillin, Chloramphenicol	-	-	+
17	Penicillin	-	+	-

Tabelle 11 Therapie der Infektion und des Schocks

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 64

(Fortsetzung der Tabelle von Seite 63)

Therapie

Fall	1. der Infektion		2. des Schocks	
	Antibiotika	Curettage	Blut oder Plasmaexpander	Vasopressoren
18	Terramycin	+	+	Arterenol
19	Penicillin, Streptomycin, Tetracycline	-	+	Arterenol
20	Streptomycin, Chloramphenicol, Penicillin	+	+	Arterenol
21	Tetracycline	+	+	+
22	Colimycin, Kanamycin, Streptomycin, Chloramphenicol	+	+	-
23	-	-	+	Arterenol
24	Oxytetracycline	-	+	Arterenol, Ephedrin, Aramine
25	Chloramphenicol Tetracycline, Penicillin	-	+	Arterenol, Neosynephrin
26	Tetracycline, Chloramphenicol, Penicillin	-	+	Arterenol, Phenylephedrin
27	Streptomycin,	-	+	-
28	Penicillin, Sulfothiazin	-	+	-

Zu 4.: Therapie der Gerinnungsstörungen

12 Patientinnen wurden mit Medikamenten behandelt, die speziell Störungen des Gerinnungssystems beeinflussen sollten. Zu diesen Medikamenten gehörten das Fibrinogen, das Heparin und die Fibrinolysehemmer.

a) Fibrinogen wurde zur Therapie der Hypo- oder Afibrinogenaemie gegeben. 6 Patientinnen erhielten Fibrinogen; von ihnen verstarben 4. Von den Überlebenden dieser Gruppe bekam eine Patientin außer Fibrinogen nach Heparin, die andere Patientin erhielt den Fibrinolysehemmer Iniprol. Aus den beiden Krankenberichten geht hervor, daß eine deutliche Besserung des Zustandes erst nach Anwendung von Heparin bzw. Iniprol zu beobachten war.

Die Gefahr der Fibrinogentherapie besteht natürlich darin, daß das Fibrinogen in den Prozeß gesteigerten Faktorenverbrauchs mit einbezogen und wie das körpereigene Fibrinogen als fibrinhaltiger Thrombus abgelagert wird. Ursache des Krankheitsgeschehens ist bekanntlich die vermehrte Bildung von Thrombin, wodurch jedes Fibrinogen sofort in Fibrin umgewandelt wird.

b) Heparin: Eine wirklich erfolgreiche Therapie des SSP kann also nur darin bestehen, daß entstehende Thrombin zu inaktivieren oder an seiner Entstehung zu hemmen. Dies wird durch Heparin erreicht, eine Substanz, die als Thrombininhibitor und als Antithrombokinase wirkt, und deren Erfolg bei der Verhinderung des SSP durch Thomas und Good (34) im Tierexperiment bewiesen wurde.

Von den insgesamt 28 Patientinnen erhielten 4 Heparin (Fälle Nr. 1, 3, 7 und 27). Für die Patientin Nr. 1 kam allerdings jede Behandlung zu spät. Der Abort lag 20 Stunden zurück und es bestanden bereits stärkste haemorrhagische Diathese sowie ein irreversibler Schock, dem die Patientin erlag.

Die anderen 3 Patientinnen überlebten jedoch nach Heparin-Medikation. Im Fall Nr. 3 (zitiert in Krecke, Literaturverzeichnis Nr. 51) bestanden nach hochfieberhaftem Abort mit Nachweis von E. coli im Zervikalabstrich eine haemorrhagische Diathese mit akutem Nierenversagen. Heparin wurde als Dauertropf in einer Dosierung von 10 000 E pro Tag infundiert, und zwar in Verbindung mit Angiotensin II und Arterenol. Das gesamte Gerinnungssystem normalisierte sich innerhalb weniger Tage bei kontinuierlichem Anstieg von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren, auch die Blutungsbereitschaft nahm ab. Das akute Nierenversagen konnte ebenfalls mit dieser konservativen Maßnahme überwunden werden.

Im Fall Nr. 7 (Runge und Pfau, Literaturverzeichnis Nr. 90) erhielt die Patientin sofort bei Schockbeginn 25 000 E Heparin in Verbindung mit Arterenol-Dauertropf. Während dieser Zeit waren bereits die Thrombozytenzahlen auf 75 000 und der Quickwert auf 47% abgesunken. Im Verlauf der nächsten Stunde

zeigte sich eine extreme Hypokoagulabilität des Blutes mit weiterem Abfall von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren, auch 4 Stunden nach Heparin-Zufuhr waren die Werte praktisch unverändert. Eine Stunde darauf bekam die Patientin weitere 20 000 E Heparin. Erst 20 Stunden nach Schockbeginn zeigte sich eine gewisse Regeneration des Gerinnungssystems und nach 24 Stunden befanden sich alle Werte wieder im Bereich der Norm.

Bei der Patientin Nr. 27 war es 4 Stunden nach einer fieberhaften Fehlgeburt zu einem Schock gekommen, bei dem auch petechiale Blutungen und eine Purpura zu beobachten waren. Nach weiteren 4 Stunden trat eine vaginale Sikkerblutung auf, die jedoch nach 2 Heparin-Injektionen - die 1. Dosis betrug 20 000 E, die 2. Dosis war nicht angegeben - im Abstand von 3 Stunden sistierte. Auch hier war eine komplette Anurie aufgetreten, die bis zu 2 Stunden nach der 2. Heparin-Injektion andauerte. Der Rest-Stickstoff und das Serum-Kalium stiegen noch weiter an, um erst am 7. Tag wieder auf normale Werte abzusinken.

In allen 3 Fällen konnte mit Heparin ein voller Therapieerfolg erzielt werden, obwohl es auf den ersten Blick paradox erscheinen mag, wenn eine haemorrhagische Diathese mit einer Substanz behandelt wird, welche die Gerinnung hemmt. Vergegenwärtigt man sich jedoch, daß im Anfang des Krankheitsprozesses eine gesteigerte Gerinnungsaktivierung steht, die über einen gesteigerten Umsatz der Gerinnungsfaktoren zu einem Verlust derselben und damit zur Verbrauchskoagulopathie führt, so wird verständlich, daß eine initiale Behandlung der Gerinnungsaktivierung auch die ihrer Folgeerscheinungen mit einbezieht.

c) Protaminsulfat: Die Patientin Nr. 13 wurde nach Ansicht des Verfassers ihrer Krankengeschichte mit Protaminsulfat erfolgreich behandelt, nachdem sie vorher einen Fibrinolysehemmer (Iniprol) erhalten hatte, ohne daß durch diesen ein Sistieren der haemorrhagischen Diathese bewirkt werden konnte.

Protaminsulfat ist nach Stamm (106) ein Hemmer des Antifibrinolysins und es erscheint daher nicht möglich, die massive Proteolyse durch Protaminsulfat zu verhindern. Auch ist die Wirkung des Protaminsulfats so gering, daß sie - wiederum nach Ansicht Stamms - klinisch nicht ins Gewicht fallen kann. Daher muß der therapeutische Erfolg dieser Substanz in diesem Fall bezweifelt werden. Die Patientin erhielt außerdem Colimycin, da im Abstrich Coli-Bakterien nachgewiesen wurden, auch wurde sie mit Haemodialyse behandelt. Das Behandlungsergebnis muß wohl eher auf diese Maßnahmen zurückgeführt werden.

d) Proteolysehemmer Iniprol: Die Patientin Nr. 22 wurde erfolgreich mit dem Proteolysehemmer Iniprol behandelt. Bei ihr traten 3 Stunden nach der Curettage eine generalisierte haemorrhagische Diathese mit totaler Ungerinnbarkeit des Blutes auf. Sie erhielt 2 Mill. E. Iniprol intravenös und bald darauf konnte ein Sistieren der Haemorrhagien beobachtet werden.

Gleiche Ergebnisse mit dem Fibrinolysehemmer Trasylol erzielte Hoffbauer(38a) bei einer 30jährigen Gravida mit SSP. Aus diesen Therapieerfolgen ist zu entnehmen, daß beim SSP sicher auch fibrinolytische Prozesse eine Rolle spielen. Auch Chryssanthou und Antopol (18) konnten im Tierversuch das SSP mit Trypsin-Hemmern verhindern. Dieser Trypsin-Hemmer soll die endotoxinbedingte Freisetzung von fibrinolytischen Fermenten blockieren.

Bei dieser Behandlung muß letztlich die Frage aufgeworfen werden, ob die zugeführten Fibrinolyse-Hemmer nicht die körpereigene Fibrinolyse an der Auflösung anfänglich gebildeter Fibrinpräzipitate hindern und deshalb eine solche Therapie sinnvoll ist. Weiter bleibt zu erörtern, ob die körpereigene Fibrinolyse beim SSP endotoxinbedingt ist oder als Gegenregulans der initialen Gerinnungsaktivierung sekundär entsteht.

Fall	Heparin	Fibrinolyse-hemmer	Haemo-dialyse	Vasopres-soren	Anti-biotika
3	+	-	-	+	-
7	+	-	-	+	+
8	-	-	-	-	+
13	-	-	+	-	+
16	-	-	+	-	+
18	-	-	-	-	+
22	-	+	-	-	+
27	+	-	-	+	+

Tabelle 12 Übersicht über die Therapie der Patientinnen, die das SSP überlebten

H) OBDUKTIONSBEFUNDE (siehe Tab. 13 - 15)

Von 18 der 20 verstorbenen Patientinnen liegen Obduktionsbefunde vor. Sie sind nicht in allen Fällen vollständig, da sich die vorliegende Arbeit nicht auf Krankengeschichten und Sektionsberichte stützen konnte, sondern nur auf Veröffentlichungen in medizinischen Zeitschriften. Auch muß berücksichtigt werden, daß nur 15 Autoren das Krankheitsbild als ein SSP-Äquivalent erkennen und gezielte pathologisch-anatomische Untersuchungen durchführen konnten.

In den Organen fanden sich die typischen Merkmale des SSP, wie sie auch aus dem Tierexperiment bekannt sind: Fibrinthromben und Haemorrhagien.

Manche Organe wiesen auch nur Zeichen starker Blutfülle auf, die wohl in erster Linie schockbedingt sind.

Uterus: In 10 Fällen war das Endometrium stark entzündet oder nekrotisch. In 3 Fällen fanden sich Fibrinthromben.

Leber: Bei den 11 Angaben ist der häufigste Befund die starke Blutfülle des Organs in 6 Fällen. In je 1 Fall bestanden eine akute gelbe Leberatrophie und eine fettige Nekrose. In 3 Fällen wurden Fibrinthromben gefunden.

Nieren: In 4 Fällen waren die Nieren stark gestaut, in weiteren 4 Fällen bestand eine Tubulinekrose und in 10 Fällen fanden sich Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren. Sechsmal wurde eine bilaterale Nierenrindennekrose beschrieben.

Nebennieren: In 4 Fällen fanden sich Haemorrhagien, in 7 Fällen Fibrinthromben in den Organen. Viermal bestand eine bilaterale Nebennierenrinden-Nekrose.

Lunge: 9 Angaben lauten über Blutfülle der Lungen und Ödem. In 5 Fällen wurden fibrinreiche Gerinnsel gefunden.

Milz: 3 Organe waren stark mit Blut gefüllt, Fibrinthromben bestanden in ebenfalls 3 Fällen.

Intestinum: Von den Intestinalorganen war das Pankreas im Gegensatz zum Tierexperiment auffallend häufig beteiligt. Man beobachtete Blutfülle, Entzündung und Fibrinthromben in 5 Fällen.

An Schleimhaut und Serosa des Gastro-Intestinaltraktes fanden sich in 3 Fällen Haemorrhagien.

Zentralnervensystem: Im Plexus choroideus fanden sich zweimal fibrinreiche Gerinnsel. In 3 Fällen bestanden Haemorrhagien, akute Stauung oder nekrotisierende Encephalopathie.

Herz: 6 Bericht enthalten Angaben über Haemorrhagien im Epi-, Endo- und Myocard. Einmal fanden sich Bakterienkolonien im Herzmuskel.

Fall	Uterus	Leber	Niere
2	Keine Fibringerinnsel, da frühzeitige Fibrinolysingabe		
4	-	fibrinreiche Gerinnsel	keine Gerinnsel
5	-	fibrinreiche Gerinnsel	bilaterale Nierenrinden-Nekrose
6	Fibrinniederschläge	Fibrinniederschläge, akute Stauung	akute Stauung, trübe Schwellung, Fibrinniederschläge
9	Uteruswand verdickt, Bakt.-kolonien, Autolyse im Myometrium	Leber geschwollen, blutüberfüllt, Gasblasen, dunkle, blutige Flecken	Nieren blutüberfüllt, Gasblasen, blutige Flecken, blutüberfüllte Glomeruli, autolysierte Tubuli
10	unvollständiger, infizierter Abort, Plazentareste	-	bilaterale Nierenrinden-Nekrose
11	Endometritis	-	bilaterale Nierenrinden-Nekr., Fibrinthromb.
12	Entz.v.Villi, Amnion, Chorion, Dezidua. Haemorrh. i. Dezidua, Endometritis, intravillöses Fibrin	Sinusoide blutüberfüllt, Zellen normal	Nieren vergrößert, haemorrhagisch, Fibrinthromben i. Glomerulumkapillaren
14	Endometritis, Myometritis, Nekrose des Uterus	-	Haemoglobinurische Nephrose
15	Endometritis, Fibrinpräzipitate	blutüberfüllt	bilaterale Nierenrinden-Nekrose

Tabelle 13 Obduktionsbefunde I, Uterus, Leber, Niere

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 70

(Fortsetzung der Tabelle von Seite 69)

Fall	Uterus	Leber	Niere
17	Endometrium infiziert u. nekrotisch, Thrombophlebitis d. re. Vena ovarica	akute gelbe Leberatrophie	schwere Nephrose, Zerstörung des Tubulusepithels
19	Endometrium zerstört, Hyperplasie d. Myometriums	-	-
20	Plazentare Enzündung	keine Nekrose	bilaterale Nierenrinden-Nekrose
21	schwere Nekrose	fettig, nekrotisch	Tubulus-Nekrose
24	Plazenta, Dezidua u. Uteruswand entzünd.	blutüberfüllt, Haemorrhagien, zelluläre Nekrosen	blutüberfüllt, peripyeloische Haemorrh., Fibrinthromben in Glomerulumkapillaren
25	Synzytiale Endometritis	blutüberfüllt, haemorrhagisch	Pyelonephritis, Petechien, Fibrinthromben
26	-	-	Petechien, Fibrinthromb.
27	-	-	bilat. Nierenrind.-Nekrosen

Fall	Intestinum	Zentralnervensystem	Herz
2	Keine Fibringerinnsel, da frühzeitige Fibrinolysingabe		
4	-		-
5	-	fibrinreiche Gerinnsel im Pl. choroideus	-
6	-	akute Stauung, Hirnschwellung	hyperpicardiale Blutungen
9	Blut im Magen, blutüberfülltes Pancreas, Gasblasen	-	Bakterienkolonien im Herzmuskel
10	Haemorrhagien u. Ulcera im Magen, Pancreatitis	Nekrotisierende Encephalopathie	subepicardiale Haematome
11	nekrotis. Pancreatitis, Fibrinthromben i. Panc.	Fibrinthromben in Kapillaren des Pl. choroideus	-
12	-	-	Petechien
14	-	-	-
15	-	-	Haemorrhagien i. Myo- u. Epicard, Myofibrillen u. Kerne hypertroph
17	Viscerale Haemorrhagien	-	-
19	-	-	-
20	-	-	-
21	Viele Petechien	subdurale u. intracerebr. Haemorrhag.	-

Tabelle 14 Obduktionsbefunde II, Intestinum, Zentralnervensystem, Herz

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 72

(Fortsetzung der Tabelle von Seite 71)

Fall	Intestinum	Zentralnervensystem	Herz
24	Petechien in Serosa von Darm und Mesenterium, serös-blutige Flüssigkeit in der Peritonealhöhle	-	-
25	Petechien im Magen u. im Intestinum, Blutüberfüllung und Haemorrhagien im Pancreas	-	Petechien im Epicard, Haemorrhagien im Epi- u. Myocard
26	-	-	Petechien a.d. Oberfläche, seröser Erguß im Epicard
28	Blutüberfüllung und Haemorrhagien im Pancreas	-	-

Fall	Nebennieren	Lungen	Milz
2	Keine Fibringerinnsel, da frühzeitige Fibrinolysingabe		
4	haemorrhag. Nekrose bd. NN., fibrinreiche Gerinnsel	fibrinreiche Gerinnsel	fibrinreiche Gerinnsel
5	fibrinreiche Gerinnsel	fibrinreiche Gerinnsel	fibrinreiche Gerinnsel
6	-	starkes Ödem, Anschoppung, Fibrinniederschläge	akute Stauung, Fibrinniederschläge
9	normal	blutüberfüllt, Gasblasen, blutige Flecken, ödematös	blutüberfüllt, Gasblasen, blutige Flecken
10	-	Atelektasen	-
11	bilaterale NNR-Nekrosen, Fibrinthromben	Fibrinthromben in Lungenkapillaren	-
12	beide NN vergrößert, haemorrhagisch	blutüberfüllt, ödematös	blutüberfüllt
14	-	Lungenödem	-
15	rötliche Schnittfläche, kein WFS (Waterhouse-Friderichsen-Syndr.)	-	-
17	Nekrosen	blutüberfüllt	-
19	-	-	-
20	bilaterale NNR-Nekrose	-	-

Tabelle 15 Obduktionsbefunde III, Nebennieren, Lungen, Milz

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 74

(Fortsetzung der Tabelle von Seite 73)

Fall	Nebennieren	Lungen	Milz
21	-	-	-
24	beide NN haemorrhagisch	blutüberfüllt	-
25	Haemorrhagien in Rinde und Mark	blutüberfüllt, haemorrhagisch	-
26	Fibrinthromben i.d. Sinusoiden	Ödem, Petechien, Fibrinthromben	-
28	bilaterale NNR-Nekrosen (WFS)	Ödem	-

I) ERREGERNACHWEIS (siehe Tabelle 16)

Erreger aus dem Blut und aus Organabstrichen wurden bei 19 Patientinnen durch Kulturen nachgewiesen. In 12 Fällen handelte es sich um Escherichia coli, die entweder allein oder im Verein mit anderen Erregern auftraten. Auch bei den übrigen 7 Patientinnen wurde in jedem Fall ein gram-negativer Stamm gefunden. Dies Ergebnis stimmt mit dem anderer Autoren überein, wonach das generalisierte SSP vorwiegend durch gram-negative Erreger hervorgerufen wird.

Die besondere Gefährdung durch eine Infektion mit gram-negativen Erregern liegt in deren Endotoxin-Ausschwemmung, die ihre Wirkung besonders am Kreislauf- und Gerinnungssystem entfaltet. Meist gewinnen diese Erreger über das Urogenitalsystem Zutritt zum Blutstrom, daher läßt sich ihr gehäuftes Auftreten beim SSP verstehen.

Erwähnenswert ist auch die Resistenz der gram-negativen Erreger gegenüber Penicillin. Daher können nur Breitband-Antibiotika aus der Tetracycline-Gruppe zur Anwendung gelangen (27).

Folgerungen für die Klinik

Aus dem Untersuchungsmaterial der 28 Fälle sind für die Klinik einige Folgerungen zu entnehmen.

Jeder fieberhafte Abort ist ein potentielles SSP-Äquivalent. Weder aus der Anamnese noch aus dem Befund bei der Aufnahmeuntersuchung kann mit Sicherheit die Diagnose eines beginnenden SSP oder nicht gestellt werden, es sei denn, daß zu diesem Zeitpunkt schon die typischen Anzeichen des SSP wie Schock, Gerinnungsstörungen und Nierenversagen manifest geworden sind. Ist aber einmal der Schock eingetreten, so finden sich ebenfalls Gerinnungsstörungen (Fall Nr. 7) und es muß zu diesem Zeitpunkt auch mit der Bildung von Fibrinthromben in der Niere gerechnet werden. Wie aus dem Tierexperiment bekannt ist, bilden sich die Fibrinthromben innerhalb der ersten 4 Stunden nach der 2. Endotoxin-Injektion (34). Die Therapie des SSP mit Heparin muß daher so frühzeitig einsetzen, daß sie die Thromben zur Zeit ihres Entstehens hemmen kann.

Besonders schwierig erscheint die Differentialdiagnose des SSP gegenüber dem septischen Schock nach Abort. In beiden Fällen kommt es nach Infektion mit gram-negativen Erregern zum langanhaltenden Blutdruckabfall und zum akuten Nierenversagen, das beim septischen Schock als rein zirkulationsbedingte Zerstörung des Tubulussystems zu erklären ist, bei intravasalen Gerinnungsvorgängen jedoch zusätzlich durch die Fibrinabscheidung in den Glomerulumkapillaren verstärkt wird. Ebenfalls in beiden Fällen kommt es zur Zyanose, die jedoch beim SSP von einer Purpura begleitet oder abgelöst wird (79).

Fall	Blut	Genitalorgane	Übrige Organe
1	-	-	-
2	Escherichia-coli-Sepsis		
3	-	Escherichia coli	-
4	-	-	-
5	Escherichia coli	-	Niere und Milz: E. coli
6	Eschrichia-coli-Sepsis		Knochenmark und Milz: E.coli
7	-	-	-
8	-	Proteus, Staphylokokkus albus	Urin: Aerobacter aerogenes
9	Clostridium perfringens	Clostridium perfringens	-
10	-	E. coli, Alphahaemol. Streptokokken	-
11	E. coli	E. coli	Nebennieren u. Gastro-Intestinaltrakt: E. coli
12	Paracolobactr. intermedium	-	-
13	E. coli	-	-
14	Clostr. perfr., Strept. fecal., Bacteroides species	-	-
15	Alcaligenes fecalis		
16	negativ	Di-Bazillen, Alphahaemol. Streptok.	-

Tabelle 16 Erregernachweis

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 77

(Fortsetzung der Tabelle von Seite 76)

Fall	Blut	Genitalorgane	Übrige Organe
17	E. coli	E. coli	-
18	-	-	-
19	Clostr. perfr.	Clostr. perfr.	-
20	-	-	-
21	-	-	-
22	E. coli	E. coli	-
23	-	E. coli, Clostr. perfr.	-
24	E. coli	E. coli	Peritoneum: E. coli
25	E. coli, Aerobacter	Proteus, Streptokokken	Urin: gram-neg. Erreger
26	Proteus vulgaris	Paracolobactrum intermedium	-
27	-	-	-
28	-	-	-

Die Diagnosestellung aus einer Nierenbiopsie oder aus dem pathologisch-anatomischen Substrat ist zweifelhaft, da sowohl aus dem Tierexperiment als auch aus human-pathologischen Befunden zu ersehen war, daß ein intra vitam diagnostiziertes SSP nicht in allen Fällen zur Bildung von Fibrinthromben in der Niere führt (14). Außerdem können Fibringerinnsel, die bestanden haben, durch Fibrinolyse bereits wieder aufgelöst worden sein.

Folgende diagnostische Maßnahmen sollten daher bei jedem septischen Abort beachtet werden:

1. Kontrolle der Ausscheidung
   a) Menge des Urins
   b) Untersuchung des Sediments
2. Kontrolle des Gerinnungssystems
   a) Thrombozytenzahl
   b) Quickwert
   c) Fibrinogen
   d) Gerinnungszeit
   e) Aktivität der übrigen Gerinnungsfaktoren
3. Kontrolle des Blutdrucks
4. Kontrolle der Blutung
5. Abstrich aus der Zervix und Blutkultur mit Antibiogramm

Die therapeutischen Maßnahmen richten sich natürlich in erster Linie nach der Diagnostik.

Die Infektion durch gram-negative Erreger wird am wirkungsvollsten mit Oxytetracycline, Kanamycin und Streptomycin bekämpft. Penicilline und Sulfonamide sind praktisch wertlos. Operative Maßnahmen sollten hinausgeschoben werden (89a).

Gegenüber dem Schock erwies sich Arterenol in den meisten Fällen als erfolglos, daher wird von Krecke (51) das Hypertensin empfohlen, da es bevorzugt an der Endstrombahn angreift. Rheomacrodex erwies sich aus den gleichen Gründen als wirkungsvoller gegenüber Macrodex.

Unter den gerinnungsspezifischen Maßnahmen hat das Heparin bisher die besten Erfolge erzielt. Es wird eine möglichst frühzeitige Infusion empfohlen, und zwar in einer Dosierung von 20 000 E bei der 1., und weitere 20 000 E bei einer späteren Injektion. Niesert infundierte Heparin als Dauertropf in einer Dosierung von 10 000 E pro Tag. Die Therapie mit Fibrinolysehemmern wurde nur bei einer Patientin unserer Gruppe angewendet. Die Erfahrung mit diesem Medikament ist daher zu gering.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit über das SSP gliedert sich in zwei Teile.

Im ersten Teil wird eine Übersicht über die tierexperimentellen Befunde zum SSP gebracht. Das SSP wird im klassischen Fall durch zweimalige Toxin-Injektionen bei Tieren ausgelöst. Im Anschluß an die zweite Injektion entsteht ein akutes septisches Krankheitsbild mit Kreislaufkollaps, Gerinnungsstörungen und akutem Nierenversagen. Das pathologisch-anatomische Substrat zeigt Fibrinthromben in der Endstrombahn parenchymatöser Organe. Die Auslösemechanismen können variieren. Bei Kaninchen kann eine Toxin-Injektion durch RES-Blockade ersetzt werden, oder es kann an die Stelle der beiden Toxin-Injektionen eine einmalige Injektion von Liquoid treten. Menge und Lokalisation der Abscheidungen in den einzelnen Organen variiert etwas in Abhängigkeit vom Auslösemechanismus. Gerinnungsanalysen ergeben eine vorübergehende Aktivierung mit nachfolgender langanhaltender Erschöpfung des Gerinnungssystems, was sich in einem Verschwinden von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten aus dem Blut äußert. Eine gleichfalls aktivierte Fibrinolyse verstärkt den Verlust der Faktoren. Das SSP kann daher mit Substanzen verhindert werden, die eine initiale Gerinnungsaktivierung hemmen oder die Fibrinolyse blockieren. Auch im Verhalten der Blutlipide und Leukozyten werden beim SSP Veränderungen beobachtet.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die in der Klinik diagnostizierten und publizierten Äquivalente des SSP septischen Abort zusammengestellt. 28 Fälle fanden sich in der Literatur der vergangenen 15 Jahre, die nach folgenden Gesichtspunkten ausgewertet wurden:

1. in welchen Fällen von septischem Abort nach der klinischen Symptomatik die Diagnose eines SSP-Äquivalentes gestellt werden konnte
2. die Art der Untersuchungen
3. die Richtlinien der Therapie
4. der Erfolg der Therapie.

Es handelte sich um Patientinnen mit septischem Abort nach Abtreibungen, vorzeitigem Blasensprung oder Pyelonephritis. Das Krankheitsbild begann in 9 von 20 Fällen mit einer hochakuten Infektion, in 11 von 20 Fällen mit weniger akuten Erscheinungen; in 8 Fällen fehlten die Angaben hierzu. Im weiteren Verlauf stand weniger die Infektion als vielmehr der Schock im Vordergrund,

der bei 26 Patientinnen zu beobachten war. Er trat kurze Zeit nach Entleerung des Uterus auf und war durch Kreislaufmittel kaum zu beeinflussen. In 19 Fällen wurden Nierenstörungen angegeben, davon Anurie in 8 und Oligurie in 7 Fällen. Die Gerinnungsstörungen äußerten sich in einer vermehrten Blutung aus dem Uterus, einer haemorrhagischen Diathese und einem Abfall der Gerinnungsfaktoren. Hervorzuheben ist ein besonders starkes und frühzeitiges Absinken des Quickwertes mit Verringerung der Thrombozytenzahlen, dem erst später eine Verminderung des Fibrinogens folgt. 20 Patientinnen verstarben, und zwar in den meisten Fällen an einem irreversiblen Schock. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung fanden sich Fibrinthromben in den Nieren (5mal, außerdem bilaterale Nierenrindennekrosen 6mal), Nebennieren (7mal), Lunge (5mal), Pankreas (5mal), Milz (3mal), Uterus (3mal), Leber (3mal), ZNS (2mal). Von den 8 überlebenden Patientinnen wurden 4 mit Heparin behandelt, 2 mit Blut, Antibiotika und Vasopressoren ohne gerinnungsspezifische Medikamente, 1 mit einem Proteolysehemmer und 1 mit Haemodialyse.

Aus den Untersuchungsergebnissen und therapeutischen Erfolgen wurden Folgerungen für die Klinik gezogen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adebahr, G.: Dtsch. Zschr. ges. ger. Med. 54, 124, 1963
2. Adervont, H.B., M.J. Shear: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 34, 673, 1936
3. Andrews, F.W.: Lancet 2, 8, 1910
4. Apitz, K.J.: J. Immunol. Baltimore, 29, 343, 1935
5. Apitz, K.: Zschr. exper. Med. 293, 1, 1934
6. Aznar, J., A. Lopez-Borrasca: Lancet 1, 437, 1965
7. Barry, G.T., T. Tsai: Fed. Proc. 22, 206, 1963
8. Beck, E., R. Schmutzler, F. Duckert: Thromb. Diathes. 10, 106, 1963
9. Beller, F.K., zitiert in 72.
10. Berthrong, M., L.E. Cluff: J. Exper. Med. 98, 331, 1953
11. Biezinski, J.J., H.L. Moore: J. Clin. Path. 11, 306, 1958
12. Blickens, D.A., Luzio, N.R.: RES - J. Reticuloendothel. Society 2, 187, 1965
14. Bohle, A., H.J. Krecke: Klin. Wschr. 37, 803, 1959
15. Bohle, A.: Verh. dtsch. Ges. Pathol. 355, 1960
16. Brunson, J.G., L. Thomas, Ch.N. Gamble: Am. J. Pathol. 31, 655, 1955
17. Clark, J.F., H.S. Ellison: J. Amer. Med. Ass.

17a. Cluff, L.E., M. Berthrong: Bull. Johns Hopkins Hosp. 92, 1953

18. Chryssanthou, C., W. Antopol: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108, 587, 1961
19. Condie, R.M., C.Y. Hong, R.A. Good: J. Lab. Clin. Med. 50, 1957

20. Conley, C.L., V.D. Ratnoff, R.C. Hartmann: Bull. Johns Hopkins Hosp. 88, 402, 1951

21. Cooper, T., D.G. McKay: Fed. Proc. 19, 246, 1960

21a. Dennig, H.: Lehrbuch der Inneren Medizin, 6. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964

22. Derby, B.M., D.E. Rogers: J. Exper. Med. 113, 2, 1053, 1961

23. Dilworth, E.E., J.V. Ward: Obstetr. Gynec. 17, 160, 1961

24. Duff, G.L., J. Murray: Am. J. Med. Sc. 115, 525, 1949/50

24a. Egli, H.: Therapeutische Berichte, herausgegeben von Bayer, Leverkusen, 38. Jahrgang, 1966, Heft 2

25. Ezzo, J.A., W.A. Knight: Arch. Intern. Med. 99, 701, 1957

26. Fine, J., E.D. Frank, H.A. Ravin, H.S. Rutenberg, F.B. Schweineburg: New Engl. J. Med. 260, 214, 1959

27. Florek, E.N.: Gynaecologia, Basel, 157, 302, 1964

28. v. Franken, J., L. Johansson, P. Ohlsson, E. Zetterquist: Lancet 1, 70, 1963

29. Fresh, J.W., J.H. Ferguson, J.H. Lewis: Obstet. Gynec. 7, 117, 1956

30. Galton, M.: Med. Scien. 139, 923, 1963

31. Gillmann, T., S.S. Naidoo, M. Harthorn: Lancet 2, 70, 1959

32. Good, R.A., L. Thomas: J. Lab. Clin. Med. 40, 353, 1952

33. Good, R.A., L. Thomas: J. Exper. Med. 96, 625, 1952

34. Good, R.A., L. Thomas: J. Exper. Med. 97, 871, 1953

34a. Greig, H.B.: Lancet 2, 16, 1956

35. Halpern, B.N.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115, 2, 273, 1964

36. Hartwell, J.L., M.J. Shear, J.R. Adams: J. Natl. Cancer Inst. 4, 107, 1943

37. Heilman, D.H.: RES - J. Reticuloendothel. Society 2, 273, 1965

38. Helbing, W.: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, 5. Band, Urban und Schwarzenberg 1966

38a. Hoffbauer, H.: Dtsch. med. J. 16, 173, 1965

40. Horn, R.G., S.S. Spicher: Am. J. Path. 46, 197, 1965

41. Huth, K.G., G. Müller-Berghaus, H.G. Lasch, H.J. Krecke: Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 70, 437, 1964

42. Innerfield, J., R. Harvey, F. Luongo: Life Scien. 3, 673, 1964

43. Jablonski, K., F. Dabrina: Zbl. f. Gynäk. 84, 1404, 1962

44. Jackson, D.P., R.C. Hartmann, T. Busby: Obstetr. Gynec. 5, 223, 1955

45. Johnson, A.J., W.S. Tillett: J. Exper. Med. 95, 1283, 1952

46. Josey, W.E., G. Szeiklies: J. Amer. Med. Ass. 184, 502, 1963

47. Kaley, G.H. zitiert in 51.

48. Kasper, C.K., M.S. Hoag, P.M. Aggeler: Obstet. Gynec. 24, 2, 242, 1964

49. Kleinmaier, H.K., K. Goergen, H.G. Lasch, H.J. Krecke, A. Bohle: Zschr. exper. Med. 132, 275, 1959

50. Kliman, A., D.G. McKay: A.M.A. Arch. Path. Chicago 66, 715, 1958

51. Krecke, H.J.: Zum Generalisierten SSP und seiner Bedeutung für die menschliche Pathologie. Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie, Heft 69, Gustav Fischer, Stuttgart, 1964

52. Lasch, H.G., H.J. Krecke, F. Rodriguez-Erdmann, F. Sessner, G. Schütterle: Fol. haemat. Band 6, 325, 1961

53. Lasch, H.G., F. Rodriguez-Erdmann, K. Schimpf: Klin. Wschr. 39, 645, 1961

54. Lasch, H.G.: Verh. Dtsch. Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung, herausgegeben von Gross, Voss, Schattauer, Stuttgart, 1964

55. Lasch, H.G., K.G. Huth, D. Heene: Therapeutische Berichte, herausgegeben von Bayer, Leverkusen, 38. Jahrgang, 1966, Heft 2

56. Lawson, G.H., C. Dow: J. Comb. Path. 74, 482, 1964

57. Lee, L.: J. Exper. Med. 115, 2, 1065, 1962

58. Lutz, J.: Obstet. Gynec. 20, 270, 1962

59. Mahn, E., L.M. Dantuono: Am. J. Obst. Gynec. 70, 604, 1955

60. Margaretten, W., H.O. Zunker, D.G. McKay: Lab. Invest. 13, 552, 1964

61. Margaretten, B., J. Elting, J. Rothenberg: Lab. Invest. 14, 687, 1965

62. Margaretten, W.: Rev. Can. Biol. 25, 1, 69, 1966

63. McBride, W.G.: Med. J. Austr. 45, Vol. 1, 627, 1958

64. McCally, M., A. Vasicka: Obstet. Gynec. 19, 3, 1962

65. McKay, D.G., S.S. Shapiro: J. Exper. Med. 107, 353, 1958

66. McKay, D.G., J.F. Jewett, D.E. Reid: Am. J. Obstet. Gynec. 78, 3, 546, 1959

67. McKay, D.G., T.Ch. Wong, M. Galton: Fed. Proc. 19, 1, 246, 1960

68. McKay, D.G., F.J. Rowe: Lab. Invest. 9, 117, 1960

70. McKay, D.G., T.Ch. Wong: J. Exper. Med. 115, 2, 1137, 1962

71. McKay, D.G.: Obstet. Gynec. 20, 4, 1962

72. McKay, D.G.: Fed. Proc. 22, 1373, 1963

73. McKay, D.G., J. Rothenberg, W. Margaretten: Lab. Invest. 13, 54, 1964

74. Müller-Berghaus, G., H.G. Lasch: Thromb. Diath. 9, 335, 1963

75. Muller, P., Dellenbach, P., G. Levy: Rev. Franc. Gynec. Obstet. 58, 155, 1963

76. Neuman, E., D. Bernardin: Bull. Fed. Gynec. Obstet. Franc. 14, 35, 1962

77. Nicol, T., B. Vernon-Roberts: RES - J. Reticuloendothel. Soc. 2, 15, 1965

77a. Niesert, H.W., J. Schneider: Z. Geburtsh. Gynaek. 163, 105, 1965

78. Niesert, W.: Fortschr. Med. 81, 44, 1963

79. Niesert, W.: Gebh. Frauenheilk. Heft 11, Jg. 24, 962, 1964

80. Osborne, J.C., R.N. Smibert: Cornell Vet. 54, 561, 1964

81. Pappas, D.G., M.H. Ross, L. Thomas: J. Exper. Med. 107, 333, 1958

82. Pfau, P., H.G. Lasch, O. Günther: Gynaecologia, Basel 150, 17, 1960

83. Pritchard, J.A.: Am. J. Obstet. Gynec. 72, 946, 1956

84. Ratnoff, V.C., C.L. Conley: Bull. Johns Hopkins Hosp. 88, 414, 1951

85. Robbins, B., R.D. Collins: Fed. Proc. 20, 1, 261, 1961

86. Rodriguez-Erdmann, F., H.J. Krecke, H.G. Lasch, A. Bohle: Zschr. ges. exp. Med. 134, 109, 1960

87. Rodriguez-Erdmann, F.: Thromb. Diath. 12, 452, 1964

88. Rodriguez-Erdmann, F.: Blood 26, 5, 541, 1964

88a. Rosenthal, F., A. Moses, E. Petzal: Zschr. ges. exp. Med. 41, 405, 1924

89. Rothenberg, J.W.: Fed. Proc. 22, 305, 1963

89a. Rummel, H.H., H. Lau, E. Walch: Gebh. Frauenheilk. 24, 572, 1964

90. Runge, H., P. Pfau: Münchn. med. Wschr. 41, 1954, 1960

91. Sanarelli, G.: Ann. Inst. Pasteur 38, 11, 1924

92. Schlang, H.A.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 81, 274, 1952

93. Schwab, J.H., D.W. Watson, W.J. Cromartie: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 82, 754, 1953

94. Scott, G.B., N. Blaszczynski: Arch. Path. (Chicago) 80, 70, 1965

95. Sessner, H.H., G. Schütterle, D. Stummeyer: Dtsch. Arch. Klin. Med. 207, 177, 1961

96. Shaper, A.G., D.M. Macintosh, C.M. Evans: Lancet 2, 706, 1965

97. Shaper, A.G., J. Kyobe, D.K. Uwanje: Am. J. Clin. Path. 47, 344, 1967

98. Shapiro, S.S., D.G. McKay: J. Exper. Med. 107, 377, 1958

99. Shwartzman, G.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 25, 560, 1927/28

100. Shermer, R.W., R.G. Mason, R.H. Wagner, K.M. Brinkhous: J. Exper. Med. 114, 2, 905, 1961

101. Slunsky, R.: Zbl. Gynaek. 86, 1099, 1964

102. Slunsky, R.: Zbl. Gynaek. 163, 36, 1965

103. Smith, R.T., L. Thomas, R.A. Good: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 82, 712, 1953

104. Smith, R., L. Smith, B. Tenney: Obstet. Gynec. 20, 211, 1962

105. Stammler, Fed. Proc. 20, 408, 1961

106. Stamm, H.: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse, S. Karger, Basel, 1962

107. Stetson, Ch.A., R.A. Good: J. Exper. Med. 93, 49, 1951

108. Stetson, Ch.A.: J. Exper. Med. 104, 921, 1956

109. Stevenson, Ch.S., Ch.Ch. Yang: Am. J. Obstet. Gynec. 83, 1229, 1962

110. Still, W.J., G.B. Scott: Exper. Molec. Path. 5, 118, 1966

110a. Stuart, A.E., G. Biozzi, G. Stiefel, B.N. Halpern, D. Mouton: Brit, J. exp. Path. 41, 599, 1960

111. Studdiford, W.E., G.W. Douglas: Am. J. Obstet. Gynec. 71, 842, 1956

112. Symeonidis, A.: J. Nat. Cancer Inst. 10, 711, 1949

113. Thomas, L., R.A. Good: J. Exper. Med. 96, 605, 1952

114. Thomas, L., F.W. Denny, J. Floyd: J. Exper. Med. 97, 751, 1953

115. Todd, M.E., J.H. Thompson, E.J. Bowie et al.: Proc. Mayo Clin. 40, 370, 1965

116. Weber, E., H.G. Lasch, S. Malessa: Thromb. Diath. 9, 304, 1963

117. Wong, T.Ch., M.Galton, D.G. McKay: Fed. Proc. 19, 1, 245, 1960

118. Wong, T.Ch.: Am. J. Obstet. Gynec. 84, 786, 1962

119. Woodard, D.E.: Obstet. Gynec. 19, 5, 633, 1962

120. Zweifach, B.W., A.L. Nagler, L. Thomas: J. Exp. Med. 104, 881, 1956

121. Zdrodowski, P.: Ann. Inst. Pasteur, 42, 1242, 1928

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. med. D. Steichele für die Überlassung der Arbeit, für seine Ratschläge und sein stets verständnisvolles Entgegenkommen danken.

Lebenslauf

Am 26. 3. 1934 bin ich, Ursula Poppele-Stood, in Wuppertal-Barmen als Tochter des Augenarztes Dr. Martin Stood und seiner Frau Liese-Lotte geboren.

Von 1940 bis 1944 ging ich in die Volksschule, von 1945 bis 1951 in ein Lyzeum in Wuppertal-Barmen, das ich mit der Mittleren Reife verließ. Anschließend besuchte ich die Höhere Handelsschule bis 1952 und machte eine Buchhändlerlehre bis 1954. Von 1954 bis 1956 ging ich in das Soziale Seminar nach Frankfurt. Danach arbeitete ich als Fürsorgerin bis 1960.

Als mein jüngerer Bruder tödlich verunglückte, entschloß ich mich zum Medizinstudium. Zur Erlangung der Hochschulreife besuchte ich ein Institut des zweiten Bildungsweges in Düsseldorf und bestand das Abitur 1962. Von 1962 bis 1966 studierte ich an der Universität Tübingen und bestand dort 1965 das Physikum. Vom 3. bis einschließlich 6. klinischen Semester studierte ich an der Universität Düsseldorf und bestand dort am 20. Januar 1969 das Staatsexamen.